ONOM FOUNDATION

ХЕПАТИТЫН В ВИРҮСИЙН ХАЛДВАРЫГ ЭРТ ИЛРҮҮЛЭХ ОНОШЛОХ, ЭМЧЛЭХ УДИРДАМЖ

2017

Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагаас 2015 онд "Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection" нэртэйгээр хэвлэн гаргасан болно.

© ДЭЛХИЙН ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН БАЙГУУЛЛАГА (2015)

Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагаас Монгол хэл дээрх орчуулга, хэвлэлийн эрхийг Оном санд олгосон ба Оном сан нь зөвхөн Монгол орчуулгийн чанар, найруулгын зохистой байдлыг хариуцана. Англи болон Монгол хэл дээрх хувилбарт зөрүү гарвал Англи хэл дээрх эх хувь нь жинхэнэ, дагах эх нь байна.

Хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай хүмүүсийг урьдчилан сэргийлэх, тусламж үйлчилгээ үзүүлэх, эмчлэх удирдамж

© ОНОМ САН (2015)

ӨМНӨХ ҮГ

Эрхэм хүндэт уншигч танаа Хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай хүмүүсийг урьдчилан сэргийлэх, тусламж үйлчилгээ үзүүлэх, эмчлэх талаар Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-аас 2015 онд анх удаа боловсруулан гаргасан зөвлөмжийг Монгол хэлнээ хөрвүүлэн өргөн барьж байна. Вирүст хепатит нутагшмал байдлаар тархсан манай орны тухайд энэхүү удирдамж нь нийгмийн эрүүл мэндийн болоод клиникийн эмч, ажилтнуудын ширээний ном болно хэмээн итгэж байна. Бидний энэхүү орчуулга “Элэг Бүтэн Монгол” хөтөлбөрийн хүрээнд Монголын элэгний эмч нарын нийгэмлэг (МЭЭН), Оном сангаас санаачлан хийгдсэн болно.

Удирдамжийг англи хэлнээ уншиж судлахыг хүсвэл дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын цахим хаягаас татан авч үзэж болох юм. Бид энэхүү удирдамжийг ДЭМБ-ийн дүрмийн дагуу зохих зөвшөөрлийг авч монгол хэлнээ хөрвүүлсэн болно.

Танд ажлын их амжилтыг хүсэн хүндэтгэсэн,

Оном Сангийн Гүйцэтгэх захирал, АУ-ны Доктор Д. Наранжаргал

Хянан тохиолдуулсан:	АУ-ны доктор профессор	Я. Дагвадорж
	АУ-ны доктор дэд профессор	Г. Зулхүү
	АУ-ны доктор дэд профессор	М. Алтанхүү
	АУ-ны доктор	Д. Наранжаргал

Монгол хэлнээ хөрвүүлсэн:	АУ-ны магистр	Д. Бэхболд
	АУ-ны магистр	Д. Ганболор
	БШУ-ны магистр	Б. Дэлгэрбат
	АУ-ны баклавр	Л. Оюунгэрэл
	АУ-ны баклавр	Б. Пүрэвжаргал
	АУ-ны баклавр	З. Дэлгэрсайхан
	АУ-ны баклавр	Э. Маралмаа

ТАЛАРХАЛ 7
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ 9
НЭР ТОМЪЁОНЫ ТАЙЛБАР 13
ТОВЧ ХУРААНГУЙ 18
АВХ-ын халдвартай хүмүүст зориулсан зөвлөмжийн хураангуй 20
ДЭМБ-аас гаргасан архаг хепатитын В вирүсийн халдвартай хүмүүсийн эмчилгээний удирдамжийн алгоритма 24
Тусламж үйлчилгээний хүрээнд байрлуулсан удирдамжийн бүтэц 26
1. Удиртгал 27
1.1. Зорилго зорилтууд 27
1.2. ДЭМБ-аас боловсруулсан удирдамж болон зөвлөмжүүд 27
1.3. Удирдамжийн зорилтот бүлэг 27
1.4. Баримталсан зарчмууд 28
Үйлчилгээний нөхцөл 28
Орон нутгийн боломжид суурилан хэрэгжүүлэх 29
2. Удирдамжийг боловсруулах үйл явц, болон аргачлал 30
2.1. ДЭМБ-ын удирдамж боловсруулах үйл явц 30
2.2. Ажил үүрэг 32
2.3. Ашиг сонирхолын зөрчлийн менежмент 32
2.4. Удирдамжийн хяналт үнэлгээний хэрэгжилт болон хүртээмж 32
3. Ерөнхий мэдээлэл 33
3.1. Тархвар судлал ба дарамт уршиг 33
3.2. Вирүс судлал 35
3.3. Халдвар дамжилт 36
3.4. Архаг В хепатитын эмнэлзүйн төрх 36
3.5. Оношилгоо болон өвчний үе шатыг тодорхойлох 38
Элэгний өвчний хүндрэлийг үнэлэх 39
3.6. Эрт илрүүлэлт 40
3.7 Вакцинжуулалтаар урьдчилан сэргийлэх 40

3.8. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ 40
3.9. Хүн амын тусгай бүлэг 42
4.1. Үндэслэл 44
4.2. Нотлох баримтын хураангуй 46
Мэдэгдэхүйц сорвижил, хатуурлыг илрүүлэх инвазив бус шинжилгээний зааг утгууд 46
Инвазив бус шинжилгээний оношилгооны үр дүн, нарийвчлал 47
4.3 Зөвлөмжид зориулсан үндэслэл 49
Давуу тал болон ач холбогдол 51
Нөөцийг ашиглах 51
5. Зөвлөмж: Архаг В Хепатитын ямар тохиолдлыг эмчлэх шаардлагатай, ямар тохиолдолд эмчилгээ хийлгүй хянах вэ? 52
5.1. Оршил 55
Элэгний даамжирсан өвчтэй хүмүүсийг эмчилгээнд хамруулахын ашиг тус 58
Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд 60
6. Зөвлөмж: Архаг В хепатитын вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ 61
Зөвлөмж 61
6.1. Оршил 62
6.2. Нотолгооны хураангуй 62
Мета-анализ ба системчилсэн эргэмж судалгаа 62
Бусад хүн амын бүлэг 64
6.3. Зөвлөмжийн үндэслэл 64
Энтекавир болон тенофовир эмчилгээний үр ашиг ба хор нөлөөний тэнцэл 64
ИФН-той харьцуулахад НА эмчилгээний ач тус ба хор нөлөөний тэнцэл 65
Давуу тал болон үнэ цэнэ 65
Нөөц бололцоог харгалзаж үзэх 66
7. Зөвлөмж. Эмчилгээ үр дүнгүй болсон үеийн менежмент вирүсийн эсрэг хоёрдах эгнээний эмчилгээ 69
7.1. Оршил 69
7.2. Нотолгооны хураангуй 70
7.3 Зөвлөмжийн үндэслэл 71
Үр ашиг болон хор уршгийн тэнцэл 71
Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд 73
8. Зөвлөмж: Эмчилгээг хэдийд зогсоох 74
8.1. Оршил 74
8.2. Нотолгооны хураангуй 75
8.3. Зөвлөмжийн үндэслэл 76
9. Зөвлөмж: хяналт шинжилгээ 78
9.1 Архаг В хепатитийн эмчилгээний үр дүн, явцыг эмчилгээний өмнө, эмчилгээний үед, эмчилгээний дараа хянах нь 78
9.1.3. Зөвлөмжийн үндэслэл 81
9.2. Тенофовир ба Энтекавиригийн хорт нөлөөг шинжлэн хянах 83
9.2.1. Оршил 85
9.2.2. Нотолгооны хураангуй 86
9.2.3 Зөвлөмжид зориулсан үндэслэл 87

9.3 Элэгний эсийн өмөнгийн (ЭЭӨ) хяналт илрүүлэг шинжилгээ 88
9.3.1. Оршил 89
9.3.2. Нотолгооны хураангуй 89
9.3.3. Зөвлөмжийн үндэслэл 91
10. ДЭМБ-ын одоо баримталж байгаа удирдамжаас орсон зөвлөмжүүд: Сэргийлэлт 92
10.1. Нярай болон хөхүүл насны хүүхдийг В хепатитаас сэргийлэх вакцинжуулалт 92
10.2. Вирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэн ХВВ-ийн халдвар эхээс хүүхдэд дамжихаас сэргийлэх нь 94
10.2.1. Үндэслэл 94
10.2.2. Баримтуудын эмхэтгэл 95
10.2.3. Дүгнэлт хийх үндэслэлүүд 96
10.3. АВХ-тай хүмүүст өвчин даамжирахыг багасгахад чиглэсэн арга хэмжээ ба В хепатитын халдвар дамжихаас сэргийлэх 98
10.4. Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд хепатитын В мөн С вирүст халдвар дамжихаас сэргийлэх 99
10.5 Мансуурах бодис тариулагчдын дунд В мөн С хепатит бэлгийн замаар дамжихаас сэргийлэх 100
11. ТУСГАЙ БҮЛЭГ ХҮН АМД ЧИГЛЭСЭН МЕНЕЖМЕНТИЙН БОДЛОГО 101
11.1 Давхар (ко) халдвар 101
11.1.1. ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвар 101
11.1.2. ХВВ/XDB-ийн ко халдвар 104
11.1.3. ХВВ/ХСВ-ийн ко халдвар 105
11.1.4. ХВВ/Сүрьеэ-ийн ко халдвар 105
11.2 Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал ба элэгний даамжирсан өвчин 105
11.3 Элэгнээс бусад эрхтэнд гарах (extrahepatic) эмгэг 106
11.4 Цочмог В хепатит 106
11.5. Хүүхэд болон өсвөр насныхан 106
11.6 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд 107
11.7. Мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчид (PWID) 107
11.8. Диализ ба бөөр шилжүүлэн суулгах өвчтөн 107
11.9. Эрүүл мэндийн ажилчид 107
11.10. Уугуул хүн ам 108
12.ҮНДЭСНИЙ ХӨТӨЛБӨРИЙГ ХЭРЭГЖҮҮЛЭХЭД ЧИГЛЭСЭН БОДЛОГО 109
12.1. Оршил 109
12.2. Гол зарчмууд 109
12.3. Улс орны хэмжээнд төлөвлөх, шийдвэр гаргах түвшинд дэмжлэг үзүүлэх үндсэн бодлого 109
Нүд 12.1 Эрүүл мэндийн системийн үндсэн чиглэлийг хэрэгжилтийг дүгнэх хуудас 111
НОМ ЗҮЙ 114

ТАЛАРХАЛ

Энэхүү удирдамжийг боловсруулахад нарийн мэргэжлийн олон хүмүүс хувь нэмрээ оруулсан. Цаг заваа гаргаж, дэмжиж тусалсан та бүгдэд ДЭМБ чин сэтгэлээсээ талархаж байна.

Удирдамж боловсруулах баг

Удирдамжийг боловсруулах багийн ахлагч Олуфунмилаёо Леси (Лагосийн Их Сургууль, Лагосийн Их Сургуулийн эмнэлэг, Нигери Улс) болон Брайен МкМахон (Аляскийн уугуул хүн амын эрүүл мэндийн консорциум, АНУ). Нэнди Зигфрид (Өмнөд Африкийн Кохрени эрүүл мэндийн төв, Өмнөд Африкийн анагаах ухааны судалгааны зөвлөл) уг удирдамжийн судалгааны арга зүйчээр ажиллав.

Удирдамж боловсруулах багт шинжээчээр дараах мэргэжилтнүүд ажилласан:

Прия Абрахам (Христийн АУ-ны Коллеж ба Эмнэлэг, Энэтхэг); Авелин Ф Агхокенг (Вирологийн лаборатори, Камерун); Изабелла Андриюкс-Мейер (Хил хязгааргүй эмч нар байгууллага, Швейцарь); Жоан Блок (В хепатитын судалгааны сан, АНУ); Милагрос Давалос Москол (Эдгардо Рэбаглиати Эмнэлэг, Перу); Манал Хамди Эл-Сайед (Айн Шамын Их Сургууль, Египт); Чарльз Гор (Дэлхийн хепатитын холбоо, Швейцарь); Кванг Хиуб Хан (Йонсейн Их Сургууль, Өмнөд Солонгос); Жидонг Жиа (Нийслэлийн АУ-ны Их Сургууль, Хятад); Ахмед Хатиб (Эрүүл Мэндийн Яам, Танзани); Гитен Хвайракпам (Треат Ази/амфАР Тайланд); Карине Лакомби (Сорбоны Их Сургууль, Сайнт Антуан эмнэлэг, Франц); Нэнси Лэунг (Азиахеп, ХонгКонг); Анна Локк (Мичиганы Их Сургууль, Америкийн элэг судлалын холбоо, АНУ); Понсиано Окама (Мекерерийн Их Сургууль, Эрүүл Мэндийн коллеж, Уганда); Хума Куреши (Пакистаны анагаах ухааны судалгааны зөвлөл, Пакистан); Левиз Робертс (Майо Клиник, АНУ); Эдна Штраусс (Сан Пауло Их Сургууль, Бразил); Али Сулейман (Индонезийн Их Сургууль, АУ-ны факультет, Индонези); Марк Турз (Вангийн Коллеж, АУ-ны факультет, Англи); Цихан Юрдаядин (Анкарагийн Их Сургууль, АУ-ны сургууль, Турк).

Гадаад хяналтын бүлэг

Удирдамжийн эх хувилбарыг шүүн тунгааж үнэтэй хувь нэмэр оруулсан гадаад хяналтын мэргэжилтнүүддээ бид талархал илэрхийлж байна.

Аделе Бензакен (Эрүүл Мэндийн Яам, Бразил), Николос Чарташвили (Халдварт өвчин, ХДХВ ба Клиник Иммунологийн төв, Гүрж), Серге Эхолие (Трихивилли эмнэлэг, Зааны Ясан Эрэг), Шаффик Эссажее (Клинтоны Эрүүл Мэндийг дэмжих хөтөлбөр, АНУ), Силвиа Францески (Хавдар Судлалын Олон Улсын Агентлаг, Франц), Нина Грундман (Эм Үйлдвэрлэгчдийн Олон Улсын Холбоо, Швейцарь), Маргарет Хэллард (Бурнетийн Хүрээлэн, Австрали), Карен Кюрегян (Эрүүл Мэндийн Яам, ОХУ), Сенг Жее Лим (Сингапурын Үндэсний Их Сургууль, Сингапур), Дэвид Мулеоно (Эйжкман Молекул Биологийн Хүрээлэн, Индонези), Самуэль Со (Стэнфордийн Их Сургууль, АНУ), Жорж Сиберри (Үндэсний Эрүүл Мэндийн Хүрээлэн, АНУ), Марк Зондерап (Грут Шүүр Эмнэлэг, Кейп Тауны Их Сургууль, Өмнөд Африк), Винсент Сориано (ИдиПаз-Ла Паз Их Сургуулийн эмнэлэг, Испани), Михай Войцулеску (Балканхеп, Румын), Гиллес Ванделер (Бёрны Их Сургууль, Швейцарь).

Системчилж шүүсэн мэргэжилтнүүд

GRADE хүснэгт, мөн нотлох баримтуудын чанарыг эмхлэн цэгцэлсэн Иван Сола, Дэвид Ригау Комас(Кохрени Иберoамерика Төв, Испани); Виктория Вейкфильд, Шарлотте Карнер (Лондон БМЖ - Технологийн Үнэлгээний Групп, Их Британи); Эммануэль Цохатзис (Роял Фри эмнэлэг, Хоол Боловсруулах Эрхтэн болон Элэг Судлалын Хүрээлэн, Шейла Шерлокийн Элэг Судлалын Төв, Их Британи) нарт гүн талархал илэрхийлж байна.

Удирдамж боловсруулах багт техникийн танилцуулга болон сүлжээний мета-анализаа хуваалцаж хамтран ажилласан Граммати Сарри, Жим Парнхам (Хааны Эмч Нарын Коллеж, Эмнэлзүйн Удирдамж Боловсруулах Үндэсний Төв, Их Британи) нарт бид мөн талархаж байна.

Ерөнхий зохицуулагч

Филлиппа Ийстербрүк (Хепатиттай Тэмцэх Олон Улсын Хөтөлбөр) удирдамж боловсруулах ажлын ерөнхий зохицуулагчаар ажиллав.

Удирдах зөвлөл

Удирдамж боловсруулах удирдлагын зөвлөлд дор дурдсан ДЭМБ-ын ажилтнууд орж ажилласан болно:

Филиппа Ийстербрүк, Стефан Виктор, Тацуяа Ямашита (Хепатиттай Тэмцэх Олон Улсын Хөтөлбөр, ХДХВ Халдвартай Тэмцэх Хэлтэс); Марко Витториа, Натан Шефер, Жессика Маркби, Аннеттэ Вэрстер (ХДХВ Халдвартай Тэмцэх Хэлтэс), Анита Сэндс, Ана Падилла (Нэн Чухал Эм болон Эрүүл Мэндийн Бүтээгдэхүүний Хэлтэс); Нейлам Дингра-Кумар (Цусны Аюулгүй Байдал); Анна Мария Хэнао Рестрепо (Дархлаажуулалт, Вакцин ба Био-бүтээгдэхүүний Хэлтэс); Бенедетта Аллегранзи, Сэлма Хамасси (Тарилгын Аюулгүй Байдал); Инг-Ру Ло (ДЭМБ-ын Номхон Далайн Баруун Эргийн Бүсийн ХДХВ ба БЗДХ-тай тэмцэх алба).

Удирдамжийн эхийг Жеофрей Душейко (Лондонгийн Их Сургуулийн Хоол Боловсруулах Эрхтэн, Элэг Судлалын Хүрээлэн, Роял Фри Эмнэлэг, Их Британи) мөн Филиппа Ийстербрүк (Хепатиттай Тэмцэх Олон Улсын Хөтөлбөр, ДЭМБ) нар бичив. Мөн Эмманоуило Цочатзис (Роял Фри эмнэлэг, Хоол Боловсруулах Эрхтэн болон Элэг Судлалын Хүрээлэн, Шейла Шерлокийн Элэг Судлалын Төв, Их Британи), Хюма Куреши (Пакистаны Анагаах Ухааны Судалгааны Зөвлөл, Пакистан) мөн Карине Лакомбе (Сорбоны Их Сургууль, Сайнт Антуане Эмнэлэг, Франц) нар оролцов. Эх бичвэрийг хөндлөнгийн шинжээчид болон удирдамж боловсруулах багийн гишүүд, ДЭМБ-ын ажлын албаны хүмүүс уншиж нэмэлт засвар хийсэн бөгөөд Бандана Мэлхотра хянан тохиолдуулав.

Удирдамж боловсруулах багийнханд болон удирдах зөвлөлд үргэлж дэмжлэг туслалцаа үзүүлж байсан дараахь зөвлөхүүд болон дадлагын оюутнууд Иоанис Ходгес-Мамелетзис, Сара Хесс, мөн Зайнаб Хуссайн нарт гүн талархал дэвшүүлж байна. Удирдамжийн эхийг уншин танилцаж үнэтэй санал зөвлөгөө өгсөн Карен Хэннеси (Дархлаажуулалтын Өргөжүүлсөн Хөтөлбөр), Сэлма Хамасси (Тарилгын Аюулгүй Байдал), Жессика Маркби, Винцент Хабиямбере, Франсуа Ренауд, Оюунтунгалаг Намжилсүрэн (ХДХВ Халдвартай Тэмцэх Хэлтэс), Аннабел Баддели, Хайлиесус Гэтахун (Сүрьеэгийн Хэлтэс), Анита Сэндс (Нэн чухал Эм болон Эрүүл Мэндийн Бүтээгдэхүүн), Васон Пиниовират (ДЭМБ-ын Зүүн өмнөд Азийн бүс), Масая Като, Амитаб Сутар (Вьетнам дах ДЭМБ-ын төлөөлөгчийн газар), Ник Волш (ДЭМБ-ын Номхон Далайн Баруун Эргийн бүс) нартаа мөн чин сэтгэлийн талархал дэвшүүлж байна.

Санхүүжилт

Энэхүү удирдамж боловсруулах санхүүжилтийг АНУ-ын Өвчний Хяналт ба Урьдчилан Сэргийлэх төв гаргасан болно.

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ

Товчлол	Англи	Монгол
AFP	alpha-fetoprotein	альфафетопротейн
AIDS	acquired immunedeficiency syndrom	Дархлаа хомсдох олдмол хам шинж
ALP	alkaline phosphotase	Шүлтлэг фосфотаза
ALT	Alanine aminotransferase	Аланин аминотрансфераза
APRI	Aspartat aminotransferase (AST)-to –platelet ratio index	Аспартатаминотрансферазыг ялтаст эсийн тоонд харьцуулсан индекс
ART	Antiretroviral treatment	Ретровирүсийн эсрэг эмчилгээ
ARV	antiretroviral	Ретровирүсийн эсрэг
AST	Aspartate aminotransferase	Аспартат аминотрансфераза
Anti-HBc	Hepatitis B core antibody	Хепатитын В вирүсийн цөм (core) ийн эсрэгбие
Anti-HBe	Antibody to hepatitis B e antigen	Хепатитын В вирүсийн е эсрэг бие
Anti-HBs	Antibody to hepatitis B surface antigen	Хепатитын В вирүсийн гадаргуу (surface)-гийн антигены эсрэг бие
ARFI	Acoustic radiation force impulse	Дууны цацрагийн түлхэлтийн хүч
BMI	Body mass index	Биеийн жингийн индекс
CARD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis	Амбулаторт хийгдэх перитонеаль диализ
cccDNA	Covalently closed circular DNA	Эн чацуу бөгжлөн битүүрсэн ДНХ
CG	Cockcroft-Gault	Кокрофт Голт
CHB	chronic hepatitis B	Архаг В хепатит
CI	confidence interval	Итгэлцлийн интервал
CrCl	creatinine clearance	Креатинины ялгаралт
DART	Development of AntiRetroviral Therapy in Africa(trial)	Африкт хийсэн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний судалгаа (Туршилт)
DTP	Diphtheria-tetanus-pertussis (vaccination)	сахуу-татран- хөхүүл ханиадны эсрэг вакцин
eGTR	estimated glomerular filtration rate	Бөөрний түүдгэнцрийн шүүрлийн тооцоолсон хурд
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Энзим холбоот иммуносорбент урвал

FDA	(US) Food and Drug Administration	АНУ-ын хоол хүнс ба эмийн агентлаг
FIB-4	Fibrosis-4 score	Фиброз-4 оноо
GAVI Aliance	The Vaccine Aliance(formerly the Global Aliance for Vaccines and Immunization)	Вакцинжуулалтын холбоо (Вакцин болон дархлаажуулалтын олон улсын холбоо гэдэг байсан)
gGT	Gamma glutamyl transpeptidase	гамма-глутамил транспептидаза
GFR	Glomerular filtration rate	Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	Зөвлөмжийн тодорхойлолт хөгжил ба үнэлгээний зэрэглэл
HBcAg	Hepatitis B core antigen	Хепатитын В вирүсийн цөм (core)-ийн антиген
HBeAg	Hepatitis B e antigen	Хепатитын В вирүсийн е антиген
HB Ig	Hepatitis B immune globulin	В хепатитын иммуноглобулин
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	Хепатитын В вирүсийн гадаргуугийн антиген
HBV	Hepatitis B virus	Хепатитын В вирүс (ХВВ)
HCC	Hepatocellular carcinoma	Элэгний эсийн өмөн
HCV	Hepatitis C virus	Хепатитын С вирүс
HDV	Hepatitis D virus	Хепатитын D вирүс
HIV	Human immunodeficiency virus	Хүний дархлаа хомсдолын вирүс
HR	Hazard ratio	Аюулын зэрэглэл
IFN	interferon	интерферон
INR	International normalized ratio	Олон улсын хэвшүүлсэн харьцаа
IVD	In-vitro diagnostic devices	ин-витро оношлох төхөөрөмж
LMICs	Low- and middle- income countries	Бага болон дунд орлоготой орнууд
MDRD	Modification of diet in renal disease	Бөөрний өвчний үед зөвлөх хоолны цэс
MRD	Multidrug resistance-associated protein	Олон эмэнд дасалтай үүсэхтэй холбоотой уураг
NA	Nucleos(t)ide analogue	нуклеоз (т) иде аналог
NAT	Nucleic acid testing	Нуклейн хүчлийн сорил

NICE	National Institute of Health and Care Excellence	Эрүүл мэнд ба тусламж үйлчилгээний ур чадварын үндэсний хүрээлэн
NIT	non-invasive test	Инвазив бус сорил
NMA	Network meta-analysis	мета-анализийн сүлжээ
OAT	Organic anion transporter	Органик анион зөөвөрлөгч
OR	Odds ratio	Ялгааны (odd) харьцаа
ORF	Open reading frame	Тайлж уншигдах хүрээ
PCR	Polymerase chain reaction	Полимеразын гинжин урвал
PEG IFN	Pegylated interferon	Пег (пегилатед) интерферон
PI	Protease inhibitor	Протеаза инхибитор
PICO	Population, intervention, comparison,outcomes	Хүн амд нөлөөлөх хүчин зүйл, уршгийг харьцуулсан үнэлгээ
PICOT	Population, intervention, comparison, outcomes,time	Хүн амд нөлөөлөх хүчин зүйл, уршгийг харьцуулсан үнэлгээг судлах хугацаа
PWID	People who inject drugs	Мансууруулах бодис тариулагч хүн
RNA	Ribonucleic acid	Рибонуклейны хүчил
RCT	Randomized controlled trial	Санамсаргүй түүвэрлэлт хяналттай судалгаа
RR	Relative risk	Харьцангуй эрсдэл
RUP	Reuse prevention	Дахин ашиглагдахаас сэргийлэлт
SAGE	(WHO)Strategic Advisory Group of Experts	(ДЭМБ) Стратегийн мэргэжилтнүүдийн зөвлөх баг
SIGN	Safe Injection Global network	Тарилгын аюулгүй байдлын олон улсын сүлжээ
SIP	Sharp injury prevention	Хурц үзүүртэй багажинд өртөхөөс сэргийлэх
siRNA	Short-interfering RNA	Богино таслагдсан РНХ
STD	Sexually transmited disease	Бэлгийн замаар дамждаг өвчин
ULN	Upper limit of normal	Хэвийн хэмжээний дээд хязгаар
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	ХДХВ/ДОХ өвчинтэй тэмцэх НҮБ-ын хамтын хөтөлбөр
UNODC	United Nations office on Drugs and Crime	Хар тамхи болон гэмт хэрэгтэй тэмцэх НҮБ-ын алба
WHO	World Health Organization	Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага

WHO-ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening test	Донтолт, Архидалт мөн Тамхидалтыг илрүүлэх сорил

ВИРҮСИЙН ЭСРЭГ ҮЙЛДЭЛТЭЙ ЭМҮҮДИЙН НЭРС БОЛОН ТОВЧЛОЛ

Товчлол	**Англи**	**Монгол**
3TC	lamivudine	ламивудин
ADV	adefovir	адефовир
EFV	efavirenz	эфавиренз
ETV	entecavir	энтекавир
TAF	tenofovir alafenamide fumarate	Тенофовир алафенамид фумарат
TBV	telbivudine	Телбивудин
TDF	tenofovir disoproxil fumarate	Тенофовир дизопроксил фумарат

НЭР ТОМЪЁОНЫ ТАЙЛБАР

ХВВ-ИЙН ХАЛДВАРЫН ЭМНЭЛЗҮЙН ТӨРХ

Acute HBV infection *ХВВ-ийн цочмог халдвар*	Шарлалтгүй болон шарлалт бүхий шинж тэмдгээр илэрч байгаа ХВВ-ийн шинэ халдвар. Оношлогоо нь HBsAg болон anti-HBc-ын IgM эсрэгбиеийг илрүүлэх дээр үндэслэнэ. Ихэвчлэн 3 сарын дотор HBsAg арилж anti-HBs (хепатит В вирүсийн гадаргуугийн эсрэг төрөгчийн эсрэг эсрэгбие) илэрснээр эдгэрнэ.
Chronic HBV infection *ХВВ-ийн архаг халдвар*	ХВВ-ийн цочмог халдварын дараа түүний гадаргуугийн антиген 6 сар ба түүнээс цааш хугацаанд хадгалагдсаар байхыг ХВВ-ийн архаг халдвар гэнэ. Удирдамжинд бүхэлдээ архаг В хепатит (АВХ) гэсэн нэр томъёог хэрэглэсэн.
Immune tolerant phase *Иммун-толерант үе*	Төрөх үедээ болон бага насандаа ХВВ-ийн халдвар авсан тохиолдолд АВХ-ын эрт үед вирүсийн репликаци нэн өндөр байгаа халдварын шатыг хэлнэ.
Immune-active phase *Иммуно-урвал идэвхжих үе*	HBeAg эерэг В хепатитын үед ХВВ-ДНХ өндөр гарч, аминотрансферазуудын идэвхи үечлэн өөрчлөгдөж байгаа үе шатыг хэлнэ. Ийлдэст HBeAg илэрч байснаа арилж anti-HBe эерэг гарч болно.
Inactive phase *(or immune-control phase)* *Идэвхгүй шат* *(иммун-хяналтын шат)*	ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал <2000IU/ml буурч (ALT) ферментийн идэвхи хэвийн хэмжээнд орж, анти-HBe эерэг, HBeAg сөрөг болох үзэгдлээр илэрч буй АВХ-ын В вирүсийн репликаци багатай үе шатыг хэлнэ.
HBeAg seroconversion *HBeAg сероконверси болох*	Хепатитын В вирүсийн е антиген арилж anti-HBe буй болох буюу ийлдэс хөрвөх үзэгдэл.
HBeAg-negative chronic hepatitis B *(immune-escape phase)* *(Дархлаа хульжих шат)*	HBeAg сөрөг гэхдээ anti-HBe эерэг элэгний гэмтэл болон ХВВ-ийн репликаци янз бүр байх өвчний шат.
HBsAg seroconversion *HBsAg сероконверси болох*	HBsAg арилж, анти-HBs буй болох ийлдэс хөрвөх-сероконверсийн шат.
HBeAg reversion *HBeAg реверси болох*	HBeAg сөрөг болсон байсан хүнд дахин HBeAg илрэх, оношлогдох үзэгдэл. Энэ нь вирүсийн репликаци нэмэгдсэнтэй холбоотой.
Cirrhosis *Цирроз*	Элгэнд зангилаанууд үүсч, элэгний бүтэц нь эвдэрч цус шингэний урсгал нь алдагдан нэлэнхүйдээ фиброз үүссэн элэгний өвчний хүнд үе шат.
Decompensated cirrhosis *Ээнэгшлээ алдсан цирроз*	Үжил, бөөрний дутмагшил, элэгний энцефалопати, улаан хоолойн цүлхэн, цус алдалт, бактерт перитонит, асцит, шарлалт зэрэг өвчний хүндрэлийн шинж тэмдгүүд тодорхой илэрсэн циррозын үе шат.
Hepatocellular carcinoma(HCC) *Элэгний эсийн өмөн*	Элэгний эс (hepatocyte)-ээс ургасан хорт хавдар буюу элэгний анхдагч өмөн.

ХВВ-ИЙН ХАЛДВАРЫН ИЙЛДЭС СУДЛАЛЫН МАРКЕРУУД

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) *ХВВ-ийн гадаргуугийн антиген*	ХВВ-ийн цочмог болон архаг халдварын үед цусанд тодорхойлогддог В вирүсийн бүрхүүл үүраг болон бүрхүүлийн илүүдэл хэсэг.
Hepatitis B core antigen (HBcAg) *ХВВ-ийн цөм (зүрхэвч) антиген*	ХВВ-ийн зүрхэвч буюу цөм үүраг. Цөм үүраг нь гадаргуугийн антигенаар (HBsAg) бүрхээстэй байх тул сул буюу дангаараа ийлдэст илэрдэггүй.
Hepatitis B e antigen (HBeAg) *ХВВ-ийн е антиген*	ХВВ-ийн репликаци өндөр байгаа үед цусанд тодорхойлогддог үүраг. HBeAg бол ХВВ-ийн репликаци өндөр байхад зонхилон илэрдэг маркер боловч вирүсийн репликаци явагдахад зайлшгүй шаардлагатай биш юм.
Hepatitis B surface antibody (anti-HBs) *ХВВ-ийн гадаргууд чиглэсэн эсрэг бие*	HBsAg-ны хариуд үүссэн эсрэгбие, энэ нь В вирүст хепатитаас сэргийлэх дархлаажуулалтын үр дүнд эсвэл В хепатитаар цочмог өвдөөд эдгэрэх явцад буй болдог эдгэрсэн эсвэл дархлаажуулсан болохыг илэрхийлдэг эсрэгбие юм.
Anti-HBe	HBeAg-ны хариуд үүссэн эсрэгбие, ХВВ-ийн репликаци бага түвшинд байгаа мөн өвчний HBeAg сөрөг шатанд илэрч болно.
Hepatitis B core antibody (anti-HBc) *ХВВ-ийн цөм (зүрхэвч)-ийн эсрэг бие*	ХВВ-ийн цөм (капсид)-ийн эсрэгбие, энэ нь саармагжуулагч эсрэгбие биш бөгөөд ХВВ-ийн цочмог болон архаг халдварын аль ч үед илэрч байдаг.
IgM anti-HBc *ХВВ-ийн цөм (зүрхэвч)-ийн эсрэг М бүлгийн иммуноглобулин*	ХВВ-ийн цөм (капсид)-ийн эсрэгбиеийн нэг дэд төрөл. Цочмог В хепатитын үед илэрдэг хэдий ч мэдрэмж сайтай оношлуураар идэвхтэй архаг хепатитын үед мөн илэрч болно.
IgG anti-HBc *ХВВ-ийн цөм (зүрхэвч)-ийн эсрэг G бүлгийн иммуноглобулин*	ХВВ-ийн цөм (капсид)-ийн эсрэгбиеийн өөр нэг дэд төрөл. Өвдөөд өнгөрсөн болон одоо байгаа халдварыг илтгэдэг.
Occult HBV infection *Нуугдмал В хепатит*	ХВВ-ийн гадаргуугийн антиген арилсан өвчтөн буюу тэдэнд HBsAg сөрөг гарах боловч ХВВ-ДНХ маш бага хэмжээтэйгээр тоологдох (<200IU/ml) бөгөөд тэдэнд зонхилон анти-HBc эерэг байдаг.

Treatment failure *Эмчилгээ бүтэлгүйтэх*	Эмчилгээ бүтэлгүйтэх үзэгдэл нь анхдагч мөн хоёрдогч байж болно. ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжтой нөхцөлд: ХВВ-ийн эсрэг эмчилгээ эхэлснээс хойш эхний 3 сарын дотор ХВВ-ДНХ (>1x$\log_{10}$IU/ml) буурахгүй бол эмчилгээний анхдагч бүтэлгүйтэл гэж үзэж болно. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлээд үр дүн өгч (ХВВ-ДНХ>1x$\log_{10}$IU/ml) буурсан өвчтөнд ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал дахин дээш ойж нэмэгдэх үзэгдлийг вирүсийн эсрэг эмчилгээний хоёрдагч бүтэлгүйтэл гэж нэрлэж болох юм. ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд: Эмчилгээ үр дүнгүй болж байгаа эсвэл эмийн дасал үүсч байгааг дараах байдлаар тодорхойлж болох юм: амархан дасал болдог вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байгаа эсвэл эмээ цаг тухайдаа уухгүй байгаа нь ажиглагдсан, эмчилгээний горим доголдсон нь батлагдсан, лабораторийн шинжилгээ тухайлбал ийлдсэнд аминотрансферазууд нэмэгдэн элэгний өвчин давшингуйрч байгаа зэрэг нь эмчилгээ үр дүнгүй болж байгааг илэрхийлэх юм. Жич: Ийлдсэнд АлАТ-ын өсөлт нь нилээд хожим гардаг учир эмийн даслыг тодорхойлоход муу маркер юм. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ амжилтгүй болж байгааг ХВВ-ДНХ-ийг нарийвчлан судалж эмэнд дасал болсон эсэхийг генетикийн маркерыг тодорхойлсноор батална.

ХЕПАТИТЫН В ВИРҮСИЙН ХАЛДВАРЫГ ХЯНАХ БОЛОН ҮНЭЛЭХЭД ШААРДЛАГАТАЙ ОНОШИЙН ШАЛГУУРУУД

Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) *Аланинаминотрансфераза (АлАТ) ба Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)*	Элэгний эс гэмтэх, мөхөх үед тэдний дотроос ялгаран гардаг энзим бөгөөд энэ энзим нь элэгний эсийн гэмтлийг илэрхийдэг.
HBV DNA *ХВВ-ДНХ*	Ийлдсэнд ХВВ-ийн геномыг илрүүлж мөн тоолж болно. ХВВ-ДНХ нь цусанд эргэлдэж буй вирүсийн тоо хэмжээтэй шууд хамараалтай. ХВВ-ДНХ-ийг copies/ml эсвэл IU/ml-ээр илэрхийлдэг. 1IU/ml нь 5.3 copies/ml-тэй тэнцүү бөгөөд copies/ml-ээр илэрхийлсэн тоо хэмжээг тогтмол тоо 5-д хуваан IU/ml-т шилжүүлж болно. Ингэхээр (10 000copies/ml =2000IU/ml; 100 000 copies/ml = 20 000IU/ml; 10^6copies/ml = 200 000IU/ml байх болно). Энэхүү удирдамжинд ХВВ-ийн тоо хэмжээг IU/ml-ээр илэрхийлсэн. ХВВ-ийн тоо нь тухайн лабораторийн шинжилгээний машины мэдрэх чадвараас бага байваас вирүсийн ачаалал тоологдохгүй байна гэж гарах болно. Мэдрэг чанар сайтай полимеразын гинжин урвалын мэдрэг чанарын хязгаар нь ерөнхийдөө 15 IU/ml –ээс доош байдаг.
AFP (alpha-fetoprotein) *Альфа-фетопротейн*	Эзэн эсийн уураг. Элэгний эсийн өмөнтэй үед цусанд өндөр түвшинтэй тодорхойлогдож болно.
Persistently abnormal or normal ALT level *АлАТ-ын хэмжээ тогтвортой хэвийн эсвэл хэвийн биш байх*	Архаг В хепатиттай хүнд АлАТ-ын түвшин үе үе хэлбэлзэлдэг тул удаан хугацаанд тогтмол хянан хандлагыг тогтоох хэрэгтэй. АлАТ–ын хэмжээ нь эрэгтэйд 30 U/Lхүртэл, эмэгтэйд 19 U/L хүртэл байх нь хэвийн гэж үзэх боловч тухайн орон нутгийн лаборатори шинжилгээний үзүүлэлтийн хэмжээг харгалзан үзнэ. Сүүлийн 12 сарын дотор тодорхой тогтоосон хугацаанд эсвэл 6-12 сарын хугацаанд тодорхой хугацаа заалгүй авсан 3 удаагийн шинжилгээнд АлАТ-ийн хэмжээ хэвийнээс их эсвэл бага байхыг АлАТ-ийн хэмжээ тогтвортой хэвийн биш эсвэл хэвийн гэж тодорхойлно.

ИНВАЗИВ БУС АРГААР ЭЛЭГНИЙ ФИБРОЗЫН ЗЭРГИЙГ ТОДОРХОЙЛОХ

APRI	Аспартат аминотрансфераз (АсАТ) ба ялтас эсийн харьцааны индекс нь тэдгээрийн харьцуулсан томъёонд үндэслэн элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох арга юм. APRI-ийг бодох аргачлалыг үзүүлбэл: APRI=*(Өвчтний АсАТ-ын хэмжээг/АсАТ-ын хэвийн дээд хязгаар)х100)/ тромбоцитын тоо(10^9/L). Мөн дараах онлайн хаягаар орж томъёог ашиглаж болно: *http://www.hepatitis.uw.edu/page/clinical-calculators/apri*
FIB-4	Өвчтний нас, АсАТ, АлАТ болон ялтаст эсийн хэмжээг оролцуулан элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох энгийн индексийг олох аргыг FIB-4 гэдэг. Энэхүү томъёог үзүүлбэл: FIB-4=(нас(жил)хАсАТ(IU/L) / {PLT(10^9/L) х[АлАТ(IU/L)]1/2} Мөн дараахь онлайн хаягаар орж томъёог ашиглаж болно: *http://www.hepatitis.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4*.

FibroTest (Фибротест)	Цусны маркерийнн 6 шинжилгээг ашиглан элэгний фиброзыг тооцоолох биомаркер оношлуурыг хэрэглэх арга юм.
Transient elastography Транзиент эластографи (Фиброскан)	Элгийг нэвтрэн өнгөрөх дууны долгионы шингээлтийг хэмжих замаар элэгний хатуурлыг тодорхойлох арга юм.

ОНОШИЛГООНЫ АРГУУДЫН ЧАДАВХИ

Positive predictive value (PPV) Батлагдах магадлал	Уг сорил болон шинжилгээний хариу эерэг гарсан тохиолдолд тухайн халдвар/өвчин үнэхээр байх магадлал. Энэхүү хэмжигдэхүүнд тухайн хүн амын дундах өвчний тархалт нөлөөлдөг.
Negative predictive value (NPV) Үгүйсгэгдэх магадлал	Уг сорил болон шинжилгээний хариу сөрөг гарсан тохиолдолд тухайн халдвар/өвчин үнэхээр байхгүй байх магадлал.
Sensitivity of a test Оношлуурын мэдрэг чанар	Уг халдвар болоод өвчин байгаа болохыг алдаагүй тодорхойлж чадах тухайн оношлуурын чадавхи. (ж.нь: Үнэн Эерэг/Үнэн Эерэг+Хуурамч Эерэг)
Specifity of a test Оношлуурын өвөрмөц чанар	Уг халдвар болоод өвчин байхгүй болохыг алдаагүй тодорхойлж чадах тухайн оношлуурын чадавхи. (ж.нь: Үнэн Сөрөг/Үнэн Сөрөг+Хуурамч Эерэг)
True negative (TN) Үнэн сөрөг (УС)	Тухайн хүнд шинжилгээ сөрөг гарах нь уг халдвар болоод өвчинг үгүйсгэж чадна.
True positive (TP) Үнэн эерэг (УЭ)	Тухайн хүнд шинжилгээ эерэг гарах нь уг халдвар болоод өвчин байгааг батлаж чадна.
False negative (FN) Хуурамч сөрөг (ХС)	Уг хүний шинжилгээ эерэг гарсан боловч түүнд тэр халдвар болоод өвчин байхгүй тохиолдол. Энэ нэр томъёо нь тухайн сорилын нарийвчлалын алдааг илэрхийлнэ.
False positive (FP) Хуурамч эерэг (ХЭ)	Уг хүний шинжилгээ сөрөг гарсан ч түүнд тэр халдвар болоод өвчин байгаа тохиолдол. Энэ нэр томъёо нь тухайн оношлуур болоод аргын нарийвчлалын алдааг илэрхийлнэ.

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

В хепатитын халдвар нь бүрхүүл бүхий ДНХ агуулсан хепатитын В вирүс (ХВВ)-ээр үүсгэгдэг. Энэхүү вирүс нь элгэнд халдварлаж улмаар элэгний эсийн үрэвсэл, үхжил үүсэх шалтгаан болно. ХВВ-ийн халдвар нь цочмог болоод архаг аль ч хэлбэрээр тохиолдож болох бөгөөд өвчин эмгэгийн хүрээ хэмжээнээс хамаарч шинж тэмдэггүй балархай хэлбэрээс эмнэлзүйн хүнд хэлбэр хүртэл тохиолддог. ХВВ-ийн гадаргуугийн антиген (HBsAg) хүний биед 6 сар ба түүнээс цааш хугацаанд оршсоор байх тохиолдлыг архаг В хепатит (АВХ) гэж тодорхойлох бөгөөд энэ халдвар нь нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан томоохон асуудал юм. Манай гаригийн ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудад 240 сая хүн архаг халдвартай амьдарч байна гэж үздэг. Элэгний цирроз мөн элэгний эсийн өмөн (НСС) бол архаг В хепатитын гол хүндрэл юм. Архаг халдвартай хүмүүсийн 20-30%-д дээрх хүндрэл тохиолддог бөгөөд АВХ-ын улмаас жил бүр 650 000 хүн нас бардаг гэж тооцоолдог. Ихэнх хүмүүс ХВВ-ийн халдвартай болохоо анхаарч анзааралгүй явсаар өвчин даамжирсан хойно мэддэг. Хүүхдийг төрмөгц эхний тунг тарьдаг нярайд чиглэсэн ХВВ-ийн халдвараас сэргийлэх дархлаажуулалтын өргөжүүлсэн хөтөлбөр нь уг өвчин нутагшмал олон оронд В хепатитын тархалт болон өвчний тохиолдлыг эрчимтэй бууруулж өндөр үр дүнтэй болохоо харуулсан. Гэхдээ эдгээр хөтөлбөрүүд хэрэгжиж эхлээд хэдэн арван жил өнгөртөл ХВВ-ийн халдвартай холбоотой нас баралтанд төдийлөн нөлөө үзүүлж чадахгүй юм.

ХВВ-т идэвхтэй нөлөөлж чадах вирүсийн эсрэг эмүүд буй болсноор вирүсийн репликацийг дарангуйлж, цирроз болж хүндрэхээс сэргийлж, улмаар элэгний эсийн өмөн болоод элэгний өвчний улмаас нас барах эрсдлийг бууруулдаг болох нь харагдсан. Хэдий тийм боловч эдүгээ хэрэглэгдэж байгаа эмүүд нь ихэнхи тохиолдолд вирүсийг бүрэн устгах чадамжгүй тул эмчилгээг удаан үргэлжлүүлэхээс аргагүйд хүрдэг. Мөн түүнчлэн эдгээр эм нь бага болон дунд орлоготой орнуудад өргөн дэлгэрээгүй, мөн өргөн хэрэглэх боломжгүй зэргээс шалтгаалан элэгний өвчин угжирч, хүндрэхээс сэргийлэх арга хэмжээг цаг тухайд нь авч хэрэгжүүлэхгүй байна.

Хепатитын С вирүс (ХСВ)-т халдварыг эрт илрүүлэх, оношлох, эмчлэхэд зориулан ДЭМБ-ын боловсруулсан удирдамж дээр нэмэгдэн ХВВ-ийн архаг халдварыг эмчлэх, сэргийлэх тусламж үйлчилгээ үзүүлэх анхны удирдамжийг ДЭМБ-аас хэвлүүлэн гаргаж байна. АНУ, Европ, Ази номхон далайн орнууд мөн Англи зэрэг олон улсаас гаргасан ХВВ-ийн архаг халдварын менежментээс ДЭМБ-ын боловсруулсан удирдамжийн ялгаатай тал нь энэхүү удирдамжийн гол хэрэглэгчид нь тухайн улсын хөтөлбөрийн бүх шатны менежерүүд байх бөгөөд ялангуяа дунд болон бага орлоготой улс орнуудад В хепатитаас сэргийлэх, эмчлэх, тусламж үйлчилгээ үзүүлэх явдлыг шат ахиулах, хөгжүүлэхэд нь туслахаар төлөвлөсөн. Эдгээр удирдамж нь мөн тэдгээр улсуудад АВХ-тай хүмүүст тусламж үйлчилгээ үзүүлж байгаа эмч, эрүүл мэндийн ажилтнуудад зориулагдсан болно.

Өвчний үе шатыг үнэлэхээс эхлээд эмчилгээний боломжууд, вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмүүдийг хэрэглэх, өвчний явцыг хянах, элэгний эсийн өмөн болон эмийн хоруу чанарыг тандах, эмчилгээ доголдсон тохиолдолд хоёрдугаар эгнээний эмүүдийг хэрэглэх тухай зэрэг эмчилгээ үйлчилгээний шат бүрийг энэхүү зөвлөмжид хамруулан тусгасан. Зөвлөмж нь насанд хүрэгчид төдийгүй бүх насны бүлэгт хэрэглэхээр зориулагдсан.

Энэхүү удирдамжийн 5-10 дах бүлэгт, элэгний өвчний үе шатыг үнэлэхэд илүү энгийн, элэгний өвчний үе шатыг тодорхойлох оношлогооны инвазив бус сорилууд, үхэлд хүргэх хамгийн их эрсдэлтэй мөн элэгний өвчний зонхилон тохиолдох даамай хүндрэлтэй өвчтөнүүдийг эн тэргүүнд эмчилгээнд хамруулах шаардлагын талаар; эмчилгээний эхний болон хоёрдугаар эгнээнд хэрэглэвэл зохих вирүс эмэнд тэсвэржихээс хориглох чанар өндөртэй нуклеоз(т)ид аналогуудыг (тенофовир мөн энтекавир, энтекавирийг 2-11 насны хүүхдэд) сонгон хэрэглэх зөвлөмж тусгасан. Энэхүү удирдамжид циррозтой өвчтөнд хэрхэн удаан хугацааны эмчилгээг хийх мөн элэгний эсийн өмөн (ЭЭӨ)-г эрт илрүүлэх, эмийн хортой нөлөө, элэгний давшингуй явцтай өвчний хянах, тухай зөвлөмжүүд багтсан. Удирдамжийн нэмэлт бүлгүүдэд хүүхэд ба залуучууд, жирэмсэн эмэгтэйчүүд мөн ХДХВ, ХСВ болон хепатитын Д вирүс (ХДВ)-ийн давхар (ко) халдвар бүхий тусгай бүлэг хүн амд чиглэсэн менежментийн талаар жич оруулсан.

ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай хүмүүсийн эмчилгээг ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх мөн ретровирүсийн эсрэг эмээр эмчлэх талаар ДЭМБ-аас 2013 онд гаргасан нэгдсэн зөвлөмжийг баримталсан бөгөөд энэ зөвлөмж нь мөн 2015 онд шинэчлэгдэнэ. Интерферон болон Пэг-ИФН мэдэгдэхүйц гаж нөлөөтэй бөгөөд түүнийг нь анхаарал болгоомжтой хянах шаардлагатай ба үнэ өртөг өндөр мөн дунд болон бага орлоготой орнуудад хэрэглэхэд хялбар биш тул энэхүү удирдамжинд вирүсийн эсрэг эмчилгээ болгон хэрэглэхээр оруулаагүй болно.

ХВВ-т халдварын дамжилт тархалтаас сэргийлэх талаар ДЭМБ-аас боловсруулан эдүгээ баримталж байгаа зөвлөмжүүдийг 10 дугаар бүлэгт хураангуйлан бичсэн. Удирдамжийн энэ бүлэгт хүүхдийг төрөх үе, нярай үед нь мөн дархлаажуулалтаас хоцорсон тохиолдолд В хепатитаас сэргийлэх вакцинаар хэрхэн дархлаажуулах талаар, эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд ХВВ-ийн халдвар дамжихаас яаж сэргийлэх, биеэ үнэлэгчид, эрчүүдтэй бэлгийн харьцаанд ордог эрчүүд, мансууруулах бодис хэрэглэгчид зэрэг эрсдэл өндөр бусад хүн амыг хэрхэн сэргийлэх стратегийн талаар орсон. АВХ-тай хүмүүст элэгний өвчин даамжрахаас урьдчилан сэргийлэхийн тулд архины хэрэглээг хязгаарлах багасгах талаар мөн жич тусгасан.

Бид 2016 онд хэвлэгдэх хепатитын В болон С вирүсийн архаг халдвартай хүмүүсийн нэгдсэн удирдамжинд оруулахаар төлөвлөсөн тул зарим чухал сэдвүүдийг энэ удирдамжид оруулаагүй болно. Тухайлбал элэгний даамай архаг өвчний менежмент, цочмог В болон С хепатитын оношилгоо ба менежмент, С хепатитын эмчилгээний шинэчлэгдсэн зөвлөмжүүд; В болон С хепатитын оношилгооны алгоритм мөн хэнийг илрүүлэх шинжилгээнд хамруулах стратегийн талаар хойш тавьсан болно. В хепатитын вакцинжуулалтын шинэчлэгдсэн зөвлөмжийг хэрэглэх талаар ДЭМБ-ын вакцинжуулалтын шинжээчдийн стратегийн зөвлөхүүдийн бүлэг дээр 2015 онд хэлэлцэн шийдвэрлэгдэнэ. Цаашдаа ялангуяа эх хүүхдийн эрүүл мэндийн клиник, сүрьеэгийн клиник мөн ХДХВ болон эмийн донгийн эмчилгээ тусламж үйлчилгээтэй хепатитын тусламж үйлчилгээ, вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимыг хэрэгжүүлэх мөн баталгаажуулахад чиглэсэн стратегийн үйлчилгээний удирдамж шаардлагатай болно байх.

Эдгээр удирдамжуудыг боловсруулахдаа ДЭМБ-ын удирдамжуудыг хянах хорооны саналыг авч нийцүүлэн тусгасан. Мөн удирдамжинд орсон эмнэлзүйн зөвлөмжүүд нь 2014 оны зургаан сард болсон удирдамж боловсруулах бүлгийн бүсийн төлөөлөгчдийн уулзалтийн үеэр GRADE (зөвлөмжийн үнэлгээ, боловсруулалт ба дүгнэлтийн зэрэглэл) системд тулгуурлан баримт нотолгоог шүүн тунгааж зөвлөмжүүдийг томъёолсон. Ингэхдээ баримт нотолгооны чанарын үзүүлэлт, ашигтай болон хортой талын ерөнхий тэнцэл (хувь хүний тухайд мөн хүн амын түвшинд), өвчтөн болоод эрүүл мэндийн ажилтнуудын чадавхи мөн сонголт, ашиглах нөөц боломж, үнэ өртөг мөн хялбар дөхөмтэй талуудыг харгалзан үзсэн.

Ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэгжүүлэх талаар ДЭМБ-аас өмнө гаргасан зөвлөмжүүдийн нэгэн адил ялангуяа элэгний өвчний үе шатыг мэдэхээр элэгний биопси хийх боломжгүй, ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох зэрэг нарийвчилсан шинжилгээ хийх нөөц бололцоо хязгаарлагдмал орчинд АВХ-ын вирүсийн эсрэг эмчилгээг нийгмийн эрүүл мэндийн байгууллагууд хэрэглэхэд хамгийн үр дүнтэй, хялбар дөхөм аргад манай удирдамж суурилсан. Энэ явцад цаашид эрэл хайгуул хийх зайлшгүй шаардлагатай танин мэдэхүйн ан завсар байгаа нь анзаарагдсан. Баримт нотолгоонуудын ихэнхи нь Ази, Умард Америк, баруун Европын насанд хүрэгчдийн судалгаан дээр үндэслэсэн, гэтэл хүүхдүүдэд мөн Африкийн Сахар орчимд менежмент ямар байгаа мэдээлэл эн тэргүүнээ дутагдаж байна.

Энэхүү зөвлөмжүүд нь АВХ-тай өвчтөнүүдийн эмнэлзүйн үр дүнг сайжруулах, урт наслах боломжийг олгох, ХВВ-ийн тархалт болон тохиолдлыг мөн өвчнөөс үүдсэн уршгийг багасгах, уг өвчинтэй холбоотой гадуурхалыг бууруулахад чиглэсэн хэдий ч дунд болон бага орлоготой орнуудад шийдвэр гаргах болон хэрэгжүүлэх явцад бэрхшээл тулгарч болзошгүй. Удирдамжийн 12-р бүлэгт эрүүл мэндийн систем бүхэлдээ гол зөвлөмжүүдийг үндэсний хөтөлбөрт хэрхэн суулгах тухай тусгасан. Энд ХВВ-ийн халдвар судлал, эрүүл мэндийн системийн чадавхи, лабораторийн тоног төхөөрөмж, эм болон бусад бараа бүтээгдэхүүний хангамж мөн санхүүгийн эх үүсвэр, хүний эрхийн болоод ёс зүйтэй холбоотой шийдвэр гаргах, төлөвлөхөд нэн чухал сэдвүүд байгаа.
Ялангуяа Африкийн Сахар орчим шиг зохистой дэд бүтэц мөн оношилгооны арга, вирүсийн эсрэг эмчилгээ нэн хомс байгаа, дунд болон бага орлоготой орнуудад АВХ–тай хүмүүст удаан хугацаагаар тусламж үйлчилгээ үзүүлэх, эмчилгээ хийх хөтөлбөрийг хэрэгжүүлэхэд тодорхой бэрхшээл байна.

АВХ-ын халдвартай хүмүүст зориулсан зөвлөмжийн хураангуй

БҮЛЭГ 4: ЭХНИЙ ШАТАНД БОЛОН ХЯНАЛТЫН ЯВЦАД ЭЛЭГНИЙ ӨВЧНИЙ ҮЕ ШАТЫГ ИНВАЗИВ БУС АРГААР ТОДОРХОЙЛОХ	
	• Нөөц боломж хязгаарлагдмал нөхцөлд өвчтөнд цирроз байгаа (APRI>насанд хүрэгчид) эсэхийг тодорхойлохын тулд юуны өмнө APRI (аспартат аминотрансферазын [АсАТ] идэвхийг тромбоцитын тоонд харьцуулсан индекс) бодож үзэхийг зөвлөдөг. Төлбөрийн болоод техникийн боломжтой нөхцөлд транзиент эластографи (ФиброСкан) мөн ФиброТест давуутай байж болох юм. (*Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
БҮЛЭГ 5: АРХАГ В ХЕПАТИТЫГ ЯМАР ТОХИОЛДОЛД ЭМЧИЛЖ БОЛОХ ВЭ? ЯМАР ТОХИОЛДОЛД ЭМЧЛЭХГҮЙ ВЭ?	
Хэнийг эмчлэх вэ?	• Юуны түрүүнд ээнэгшилтэй болон ээнэгшлээ алдсан элэгний хатууралтай болох нь эмнэлзүйн хувьд батлагдсан (APRI оноо нь>2 байгаа насанд хүрэгчид) архаг В хепатиттай хүүхдүүд, залуучууд, бүх насанд хүрсэн бүх хүмүүсийг АлАТ-ын түвшин, HBeAg-ны төлөв, ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг үл харгалзан эмчилбэл зохино. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)* • Эмнэлзүйн хувьд циррозгүй нь нотлогдсон (насанд хүрэгчид APRI<2), ялангуяа 30 дээш насны, АлАТ-ийн түвшин тогтвортой өндөр, ХВВ-ийн репликаци их байгаа (ХВВ-ДНХ>20.000IU/mL) нь батлагдсан АВХ бүхий тохиолдолыг HBeAg эерэг /сөрөг эсэхийг үл харгалзан эмчилгээ хийж эхлэхийг зөвлөнө. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)* ‣ *ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох боломжгүй нөхцөлд АлАТ-ийн идэвхи тогтмол өндөр байгааг үндэслэн HBeAg-ны статусыг үл харгалзан эмчилгээг хийж болох юм. (Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай өвчтөнд зориулсан зөвлөмж[1]	• ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай өвчтөнд CD4-ийн тоог үл харгалзан элэгний архаг өвчин нотлогдсон бүх тохиолдолд; CD4-ийн тоо <500 эс/мм^3 байгаа тохиолдолд элэгний өвчний үе шатыг үл харгалзан ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг эхэлбэл зохино. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* [1]ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх мөн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэх удирдамж: Нийгмийн эрүүл мэндийн ажилтнуудад зориулсан зөвлөмж. Женев, Щвейцарь. ДЭМБ; 2013. Энэхүү зөвлөмж нь 2015 онд шинэчлэгдэнэ.

Ямар тохиолдлыг эмчлэхгүйгээр хяналтанд байлгах вэ?	• Элэгний циррозыг нотлох эмнэлзүйн шинжгүй (APRI оноо<2 насанд хүрэгч), АлАТ-ын түвшин тогтвортой хэвийн, ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал бага хэмжээнд (ХВВ-ДНХ< 2000IU/mL) байгаа тохиолдолд HBeAg-ны төлөв болон насыг харгалзахгүйгээр вирүсийн эсрэг эмчилгээг зөвлөхгүй буюу хойшлуулж болох юм. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* ‣ *ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох боломжгүй нөхцөлд АлАТ-ийн идэвхи тогтмол хэвийн байгаа, HBeAg- эерэг, 30 ба түүнээс доош насны хүмүүст эмчилгээг хойшлуулж болох юм. (Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* • Архаг В хепатиттай бүх өвчтөнд байнгын хяналт шинжилгээ маш чухал. Ялангуяа элэгний архаг өвчин цаашид хүндрэхээс сэргийлэхийн тулд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх зайлшгүй шаардлага гарч болох тул эмчлэх, эмчлэхгүй гэсэн дээрх зөвлөмжийн шалгуурт ороогүй бүх хүн байнгын хяналтанд байна: - АлАТ нь тогтвортой хэвийн боловч ХВВ-ДНХ нь > 20.000IU/mL, 30 хүртэл насны, циррозгүй - АлАТ-ын түвшин үе үе ихэсдэг, ХВВ-ДНХ 2000-20.000IU/mL-ийн хооронд хэлбэлзэж байгаа, HBeAg сөрөг, циррозгүй 30 хүртэл насны хүн ‣ *ХВВ-ДНХ–ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд:* АлАТ-ын түвшин тогтвортой хэвийн байгаа, 30 хүртэл насны циррозгүй хүнийг HBeAg-ны статусыг үл харгалзана.
БҮЛЭГ 6: АРХАГ В ВИРҮСТ ХЕПАТИТЫН ЭСРЭГ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ЭХНИЙ ЭГНЭЭНИЙ СОНГОЛТ	
	• Арван хоёр нас хүрсэн хүүхдүүд, өсвөр насныхан мөн бүх насанд хүрэгчдэд вирүс эмэнд дасал үүсэхээс сайтар хамгаалдаг вирүсийн эсрэг нуклеоз(т)ид аналог (тенофовир, энтекавир) эмүүдийг зөвлөнө. 2-11 насны хүүхдүүдэд энтекавирийг зөвлөнө. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)* • Вирүсийн тэсвэржилт үүсэхээс хамгаалах хориг султай (ламивудин, адефовир, телбивудин) NA эмүүдийг хэрэглэхгүй. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*
ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай өвчтөнд зориулсан зөвлөмж[1]	• ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай 3-аас дээш насны хүүхдүүд, өсвөр насныхан мөн насанд хүрэгчдэд ретровирүсийн эсрэг тенофовир+ламивудин (эмтрицитабин)+эфавирензийн тогтсон тунт хавсарсан эмчилгээг зөвлөх нь зүйтэй. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)* [1]ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх мөн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэх удирдамж: Нийгмийн эрүүл мэндийн ажилтнуудад зориулсан зөвлөмж. Женев, Щвейцарь. ДЭМБ; 2013. Энэхүү зөвлөмж нь 2015 онд шинэчлэгдэнэ.
БҮЛЭГ 7: ЭМЧИЛГЭЭ БҮТЭЛГҮЙТЭХ ҮЕД ХЭРЭГЛЭХ ВИРҮСИЙН ЭСРЭГ 2-Р ЭГНЭЭНИЙ ЭМЧИЛГЭЭ	
	• Вирүсийн эсрэг ламивудин, энтекавир, адефовир мөн телбивудин эмчилгээний явцад дасал үүссэн байх сэжигтэй эсвэл батлагдсан (анхнаас үр дүнгүй эсвэл урьд нь хэрэглэж байсан) тохиолдолд тенофовирийг хэрэглэнэ.*(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*
БҮЛЭГ 8: ЭМЧИЛГЭЭГ ХЭЗЭЭ ЗОГСООХ ВЭ?	

Насан туршийн NA эмчилгээ	• Эмнэлзүйн хувьд **элэгний циррозтой** болох нь батлагдсан (APRI оноо> 2) бүх хүнд NA эмчилгээг насан туршид нь үргэлжлүүлэх шаардлагатай. Өвчин сэргэн идэвхжих эрсдэл байгаа тул эмчилгээг тасалдуулж болохгүй. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
Эмчилгээг зогсоох	• Дараахь нөхцөлд НА эмчилгээг зогсоох талаар авч үзэж болно: – Эмнэлзүйн хувьд цирроз байхгүй (APRI оноо <2 насанд хүрэгч) – **ба** удаан хугацаанд хяналтанд байлгаж өвчин сэргэн идэвхжиж буй эсэхийг илрүүлэх боломжтой хүмүүс – **ба** хэрэв эхний үед HBeAg эерэг байгаад эмчилгээ эхэлснээс хойш анти-HBe үүсч ийлдэс сөрөгжсөн болох нь батлагдсан ба үүнээс хойш бүтэн 1 жилийн эмчилгээ хийгдсэн хүмүүс – **ба** ХВВ-ДНХ илрэхгүй байгаа мөн АлАТ-ийн идэвх тогтвортой хэвийн байгаа бол (ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжтой нөхцөлд) ‣ *ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд:* Эмчилгээний явцад HBsAg магадтай арилсан болох нь батлагдсан ба үүнээс хойш хамгийн багадаа дахин нэг жил эмчилгээг үргэлжлүүлээд HBeAg анх ямар байсаныг үл харгалзан эмчилгээг зогсоож болно. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
Давтан эмчилгээ	• НА эмчилгээг зогсоосны дараа өвчин сэдэрч мөн дахиж болзошгүй юм. Өвчин дахин идэвхжсэн нь батлагдаж байвал давтан эмчилгээг эхлүүлэх нь зүйтэй. Өвчин идэвхжсэн үед HBsAg эсвэл HBeAg ахин эерэг болж АлАТ-ийн хэмжээ нэмэгдэж, ХВВ-ДНХ дахин илрэх (ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжтой нөхцөлд) юм. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
БҮЛЭГ 9: ХЯНАЛТ ШИНЖИЛГЭЭ (МОНИТОРИНГ)	
9.1: Архаг В хепатиттай өвчтөнг эмчилгээний эхэнд, явцад мөн дараа нь өвчин даамжирч байгаа эсэх мөн эмчилгээнд үр дүн өгч байгаа эсэхийг хэрхэн бүртгэж хянах вэ?	
	• Наад зах нь жил бүр дараах хяналтыг хийхийг зөвлөх хэрэгтэй - АлАТ-ын хэмжээ (АсАТ мөн APRI), HBsAg, HBeAg, ХВВ-ДНХ (вирүсийн ачаалал тодорхойлох боломжтой нөхцөлд) - Эмчилгээний эхэнд циррозгүй байсан тохиолдолд элэгний цирроз байгаа эсэхийг инвазив бус (APRI оноо эсвэл фиброскан) аргаар үнэлэх - Эмчилгээний горимыг сайтар дагаж буй эсэхийг тогтмол буюу үзлэг хийх бүрдээ хянаж байвал зохино. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*

Хяналтын давтамж ойрхон байх	• Одоогоор вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийлгэх заалтгүй хүмүүс: Өвчний явцыг үнэлэх зорилгоор хяналтыг ойр ойрхон хийх хэрэгтэй болно: АлАТ-ын хэмжээ тогтворгүй хэвийн бус байх, ХВВ-ДНХ хэмжээ 2000IU/ml-20000IU/ml хооронд хэлбэлзэх, (ХВВ-ДНХ үнэлэх боломжтой нөхцөлд), ХДХВ давхар халдвартай тохиолдолд. (*Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* • Эмчилгээ үргэлжилж байгаа мөн зогсоосны дараа тавих хяналт: Эмчилгээний явцад (эхний жил наад зах нь 3 сар тутам) хяналтын үзлэг ойр ойрхон хийнэ. Үүнд: Элэгний илүү даамай өвчтэй (ээнэгшсэн эсвэл ээнэгшил алдсан циррозтой); эмчилгээний эхний жилд эмчилгээний горимыг чандлан сахиж буй эсэх мөн эмчилгээний үр дүн хир байгааг үнэлэх; ХДХВ халдвартай хүмүүс; эмчилгээ зогсоосон хүмүүс орно. (*Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
9.2: Тенофовир, энтекавирын хоруу чанарыг хянах	
	• Вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлэхийн өмнө бүх хүнд бөөрний үйл ажиллагаа хямрах эрсдэл байгаа эсэхийг шалгаж шинжилнэ. • Тенофовир мөн энтекавирын удаан хугацааны эмчилгээ хийлгэж байгаа хүмүүст жил бүр бөөрний үйл ажиллагааг үзэх бөгөөд хүүхдийн өсөлтийг хянаж байх хэрэгтэй. (*Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
9.3: Элэгний эсийн өмөнгийн хяналт	
	• Элэгний эсийн өмөнгийн илрүүлэг хэвлийн эхо, алфа-фетопротейн шинжилгээг 6 сар тутамд дараахь хүмүүст хийхийг зөвлөж байна. Үүнд: - Элэгний циррозтой хүмүүсийг нас болон бусад эрсдэл хамааралгүйгээр *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* - Элэгний хавдарын гэр бүлийн түүхтэй хүмүүс *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)* - 40-с дээш насны хүмүүс (тухайн орон нутгийн элэгний хавдрын тохиолдох наснаас хамаарч нас буурч болно), эмнэлзүйн хувьд циррозгүй (APRI<2), ХВВ-ДНХ>2000IU/mL (ХВВ-ДНХ шинжлэх боломжтой нөхцөлд).*(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
БҮЛЭГ 10: УРЬДЧИЛАН СЭРГИЙЛЭЛТ	
10.1: Нярай болон хөхүүл хүүхдийн ХВВ-ийн эсрэг дархлаажуулалт	
Одоо мөрдөгдөж байгаа нярай болон хөхүүл хүүхдийг вакцинжуулах зөвлөмж[1]	• Бүх хүүхдийг эхээс төрмөгц аль болох эрт үед буюу эхний 24 цагийн дотор В хепатитаас сэргийлэх вакцины эхний тунг хийж цаашдаа дараачийн 2 ба 3 дах тунг зохих хугацаанд нь хийвэл зохино. [1]ДЭМБ. В хепатитаас сэргийлэх вакцинжуулалт Wkly Epidemiology Rec. 2009; 84-405-20
10.2: Вирүсийн эсрэг эмчилгээ хэрэглэн эхээс хүүхдэд ХВВ-ийн халдвар дамжихаас сэргийлэх	
	• ХВВ-ийн дан халдвартай жирэмсэн эмэгтэйд бусад насанд хүрэгчдийн нэг адил тенофовир хэрэглэхийг зөвлөнө. Эхээс хүүхдэд ХВВ-ийн халдвар дамжихаас сэргийлэн бүх эхчүүдэд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх тухай зөвлөмж байхгүй.

ХДХВ-ийн халдвартай жирэмсэн мөн хөхүүл эмэгтэйд хийх эмчилгээний талаар одоо баримталж байгаа зөвлөмж[2]	• ХДХВ-ийн халдвартай жирэмсэн мөн хөхүүл эмэгтэйчүүдэд (төрөх насны эмэгтэйчүүд болон жирэмсний эхний 3 сартайд), ретровирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ болох эфавиренз +ламивудин (эсвэл эмтрицитабин)+тенофовирийн тогтсон тунт хосолсон эмийг өдөрт 1 удаа өгөхийг зөвлөнө. Энэхүү зөвлөмж нь насан туршийн эмчилгээ мөн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэх эд зориулан эхлүүлэн зогсооход аль алинд нь адил үйлчлэх юм.*(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сулаас дунд зэрэг)* [2]ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх мөн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэх нэгдсэн удирдамж: Нийгмийн эрүүл мэндийн ажилтнуудад зориулсан зөвлөмж. Женев. ДЭМБ; 2013. Энэхүү зөвлөмж нь 2015 онд шинэчлэгдэнэ.

ДЭМБ-аас гаргасан архаг хепатитын В вирүсийн халдвартай хүмүүсийн эмчилгээний удирдамжийн алгоритм[a]

[a]HBsAg тогтвортой 6 сар буюу түүнээс дээш тодорхойлогдсон байна. Энэхүү алгортим нь бүх боломжтой нөхцөлийг авч үзээгүй боловч эмчилгээ, хяналтын гол хэсгийг харуулсан болно. ХВВ-ДНХ тоолох боломжгүй газруудад тохирсон зөвлөмжийг холбогдох бүлгүүдэд оруулсан болно.

[b]Ээнэгшил элдсан цирроз клиник шинжүүд: үүдэн венийн даралт ихсэх (хэвлий усжих, улаан хоолойн венээс цус алдах, элэгний гаралтай энцефалопати), цус бүлэгнэлтийн эмгэг, элэгний дутмагшил (шарлах). Элэгний өвчний даамжиралын бусад шинжүүд: элэг томрох, дэлүү томрох, арьс загатнах, ядрах, үеэр өвдөх, алга улайх болон хавагнах зэрэг байж болно.

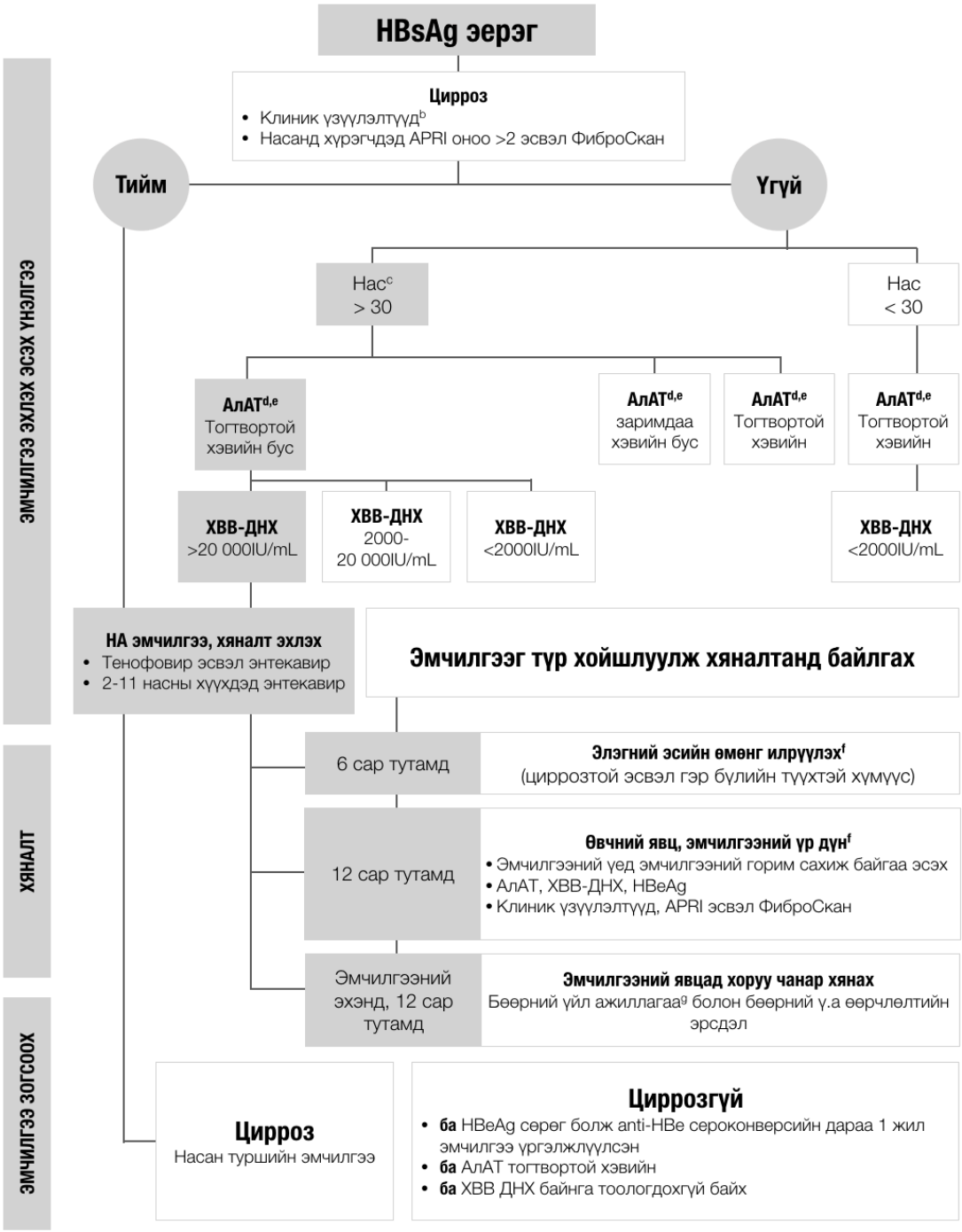
[c]30 нас гэж заасан хязгаар нь туйлын биш ба зарим АВХ-тай хүмүүст вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлэх хэрэгтэй болж болох юм.

[d]АлАТ түвшин АВХ-тай хүмүүст хэлбэлзэж байх ба удаан хугацаанд хяналтын явцад хандлага нь тодорхой болдог. АлАТ хэвийн хэмжээнил дээд түвшинг эрэгтэйчүүдэд 30U/L эмэгтэйчүүдэд 19U/L гэж тодорхойлсон боловч тухайн орон нутгийн хэвийн хэмжээг хэрэглэнэ. Тогтвортой хэвийн/хэвийн бус нь 6-12 сарын хугацаанд эсвэл 12 сарын хугацаанд тодорхой интервалд хянах явцад 3 удаагын хэмжилтээр хэвийн хэмжээнээс бага эсвэл их байснаар тодорхойлогдоно.

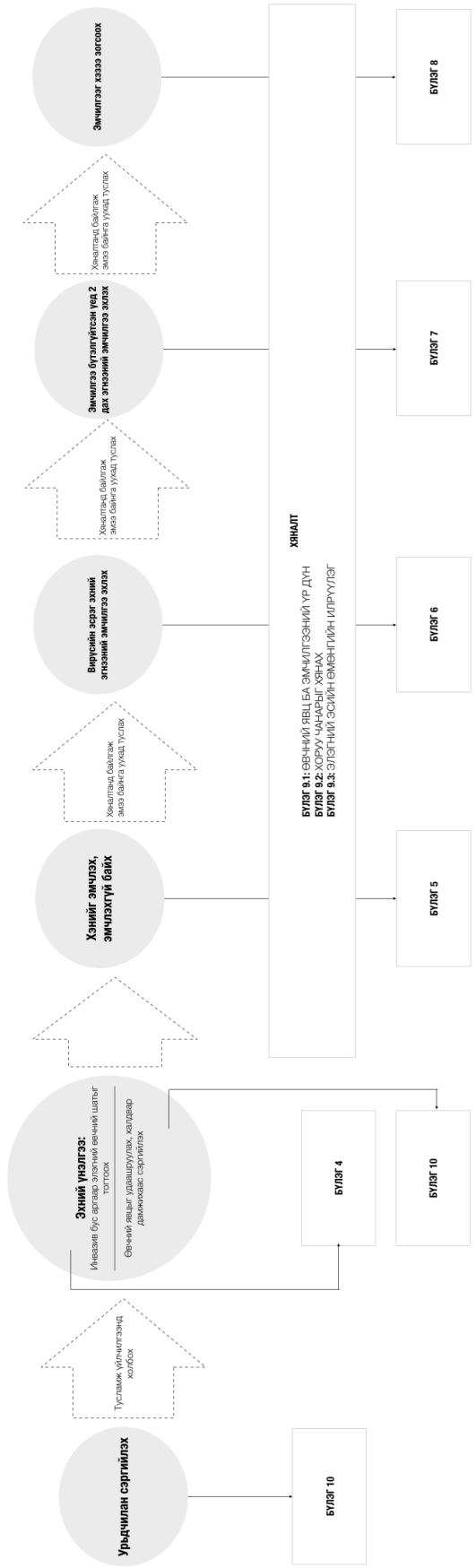
[e]ХВВ-ДНХ ачаалал тогтоох шинжилгээ хийх боломжгүй газруудад АлАТ тогтвортой хэвийн бус түвшинд тулгуурлаж эмчилгээ хийх талаар шийдэж болож боловч бусад АлАТ өөрчлөлт үзүүлдэг элэгний өөхлөлт, дислипидеми, глюкозын тэсвэржилт алдагдал зэрэг өвчнийг эхлээд үгүйсгэх шаардлагатай.

[f]АХВ-тай бүх хүмүүст өвчний хүндрэл явцыг байнга хянаж байх, элэгний эсийн өмөнгийн илрүүлэгт хамруулах, түүнчлэн эмчилгээг зогсоосны дараа өвчин дахин сэдрэх, идэвхжил байгаа эсэхийг хянах хэрэгтэй. Өвчин нь даамжирсан хүмүүс, эмчилгээний эхний жи эсвэл эмчилгээний горим чанд захихгүй байх магадлалтай болон АлАТ хэвийн бус, ХВВ-ДНХ>2000 IU/mL эмчилгээнд ороогүй байгаа хүмүүсийн хяналт илүү ойрхон давтамжтай байж болох юм.

[g]Эмчилгээ эхлэхээс өмнө бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэх хэрэгтэй (ийлдсийн креатинин, түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд, шээсний шинжилгээнд уураг, глюкоз, болон бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлтийн эрсдэл (ээнэгшил алдсан элэгний цирроз, CrCl<50mL/min, хяналт муутай даралт ихдэлт, шээсэнд уураг илрэх, хяналтгүй чихрийн шижин, идэвхтэй гломерулонефрит, бөөрөнд хоруу чанартай эмийн хэрэглээ, цуллаг эрхтэн шилжүүлэг, өндөр нас, БЖИ <18.5kg/m^2 (биеийн жин<50kg), ХДХВ-д протеаз ингибитор хэрэглэж байгаа). Бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлтийн өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийн хяналт илүү их давтамжтай байх хэрэгтэй.


ЭМЧИЛГЭЭ ЭХЛЭХ ЭСЭХ ҮНЭЛГЭЭ
ХЯНАЛТ
ЭМЧИЛГЭЭ ЗОГСООХ
HBsAg эерэг
Цирроз
• Клиник үзүүлэлтүүдb
• Насанд хүрэгчдэд APRI оноо >2 эсвэл ФиброСкан
Тийм
Үгүй
Насc > 30
Нас < 30
АлАТd,e Тогтвортой хэвийн бус
АлАТd,e заримдаа хэвийн бус
АлАТd,e Тогтвортой хэвийн
АлАТd,e Тогтвортой хэвийн
ХВВ-ДНХ >20 000IU/mL
ХВВ-ДНХ 2000-20 000IU/mL
ХВВ-ДНХ <2000IU/mL
ХВВ-ДНХ <2000IU/mL
НА эмчилгээ, хяналт эхлэх
• Тенофовир эсвэл энтекавир
• 2-11 насны хүүхдэд энтекавир
Эмчилгээг түр хойшлуулж хяналтанд байлгах
6 сар тутамд
Элэгний эсийн өмөнг илрүүлэхf (циррозтой эсвэл гэр бүлийн түүхтэй хүмүүс)
12 сар тутамд
Өвчний явц, эмчилгээний үр дүнf
• Эмчилгээний үед эмчилгээний горим сахиж байгаа эсэх
• АлАТ, ХВВ-ДНХ, HBeAg
• Клиник үзүүлэлтүүд, APRI эсвэл ФиброСкан
Эмчилгээний эхэнд, 12 сар тутамд
Эмчилгээний явцад хоруу чанар хянах
Бөөрний үйл ажиллагааg болон бөөрний үсга өөрчлөлтийн эрсдэл
Цирроз
Насан туршийн эмчилгээ
Циррозгүй
• ба HBeAg сөрөг болж anti-HBe сероконверсийн дараа 1 жил эмчилгээ үргэлжлүүлсэн
• ба АлАТ тогтвортой хэвийн
• ба ХВВ ДНХ байнга тоологдохгүй байх

Тусламж үйлчилгээний хүрээнд байрлуулсан удирдамжийн бүтэц


Эмчилгээг хэзээ зогсоох
Хөнгөтэнд байлгаж эмэз байгаа үүнд туслах
Эмчилгээ бүтэлгүйтсэн үед 2 дах эгээжний эмчилгээ эхлэх
Хөнгөтэнд байлгаж эмэз байгаа үүнд туслах
Вирусийн эсрэг эхний эгээжний эмчилгээ эхлэх
Хөнгөтэнд байлгаж эмэз байгаа үүнд туслах
Хэвийг эмчлэх, эмчлэхгүй байх
Эхний үнэлгээ:
Инвазив бус аргаар элэгний өвчний шатыг тогтоох
Өвчний явцыг удаашруулах, халдвар дамжихаас сэргийлэх
Урьдчилан сэргийлэх
Тусламж үйлчилгээнд холбох
ХЯНАЛТ
БУЛЭГ 9.1: ӨВЧНИЙ ЯВЦ БА ЭМЧИЛГЭЭНИЙ УР ДҮН
БУЛЭГ 9.2: ХОРУУ ЧАНАРЫГ ХЯНАХ
БУЛЭГ 9.3: ЭЛЭГНИЙ ЭСИЙН ӨМӨНГИЙН ИЛРҮҮЛЭГ
БУЛЭГ 8
БУЛЭГ 7
БУЛЭГ 6
БУЛЭГ 5
БУЛЭГ 4
БУЛЭГ 10
БУЛЭГ 10

1. УДИРТГАЛ

1.1. Зорилго зорилтууд

Үндэсний болон олон улсын эрүүл мэндийн байгууллагууд хепатитын В, С вирүсийн архаг халдварын эмчилгээний удирдамж боловсруулсан байдаг боловч энэ нь ихэвчлэн өндөр орлоготой улс оронд амьдарч байгаа хүн амын эмчилгээ, үйлчилгээнд зориулагдсан.
2014 онд Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ) бага, дунд орлоготой улс орнуудад хепатитын С вирүсийн (ХСВ) халдвартай хүмүүст анх удаа нотолгоонд тулгуурласан эмчилгээний удирдамжийг гаргасан (1). Одоо таньд хүрч байгаа энэхүү удирдамж нь 6 сар ба түүнээс дээш хугацаагаар хепатитын В вирүсийн гадаргуугийн антиген (HBsAg) эерэг тохиолдлыг хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай гэж тодорхойлоод түүнийг эмчлэх зорилгоор ДЭМБ-аас гаргасан эмчилгээний удирдамж юм. Энд бага болон дунд орлоготой улс орнуудад хепатитын В вирүсийн халдварыг эмчлэх хөтөлбөр боловсруулах болон сайжруулах аргачлал гаргасан ба энэ нь зарим өндөр орлоготой улс оронд ч мөн хамааралтай байна (2). Ихэнхи зөвлөмжүүд нь эмчилгээний холбогдолтой боловч эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээний явцын үнэлгээ, хяналт болон ерөнхий тусламж үйлчилгээг хамарсан зөвлөмжүүд бас орсон болно. Эдгээр зөвлөмжүүдийг шаардлагатай бол хянаж засварлан, шинэчлэнэ.

Энэхүү удирдамжид хэд хэдэн гол сэдвүүд ороогүй бөгөөд 2016 онд хэвлэн гаргахаар бодож буй хепатитын В, С вирүсийн архаг халдвартай хүмүүсийн менежмент нэгдсэн удирдамжид оруулахаар төлөвлөсөн. Энэхүү эмчилгээний удирдамжид цочмог В, С вирүсийн оношлогоо, эмчилгээ, даамжрах явцтай (advanced) элэгний өвчлөлийн эмчилгээ болон хепатитын В, С вирүсийн эрт илрүүлэг зэргийг нэмэлтээр тусгасан байна. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ болох интерферон (IFN) болон пег-интерферон (PEG-IFN)-ийг энэхүү удирдамжид тусгаагүй.
Интерферон эмчилгээ нь HBsAg-ийг устгах боломж өндөр бөгөөд эмчилгээний хугацаа тодорхой зэрэг зарим нэг давуу талуудтай боловч бага дунд орлоготой газруудад хэрэглэхэд өртөг өндөртэй, тарилга учир эрүүл мэндийн байгууллагаар хийгддэг, гаж нөлөө ихтэй тул нарийн хяналт шаардагддаг гэх зэрэг хэрэглэхэд хэцүү талуудтай. Түүнчлэн, интерферон эмчилгээг 1 хүртэл насны хүүхэд болон жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд хэрэглэж болохгүй.

1.2. ДЭМБ-аас боловсруулсан удирдамж болон зөвлөмжүүд

Энэхүү удирдамж нь ДЭМБ-аас өмнө нь гаргасан хепатитын В вирүсийн дархлаажуулалт болон цус, тариурын аюулгүй байдлыг сайжруулснаар анхдагч урьдчилан сэргийлэх удирдамж мөн түүнчлэн мансууруулах бодис хэрэглэгчид, зарим нэг эмзэг бүлгийнхэн, ДОХ-ын халдвартай амьдарч байгаа хүмүүст зориулсан зөвлөмжүүдэд нэмэлт болох ба АХВ-тай хүмүүсийн тусламж үйлчилгээнд зориулагдсан.
ДЭМБ-аас гарсан өмнөх удирдамжуудад: Нярайд хепатитын В вирүсийн вакцинжуулалт хийх, бага насны хүүхэд халдвар авахаас сэргийлэх , жирэмсэн үед халдвар дамжихаас урьдчилан сэргийлэх (3); ретровирүсийн эмчилгээний нэгдсэн удирдамжид оруулсан (2015 онд шинэчлэгдэх) ХВВ болон ДОХ-ын давхар халдвартай хүмүүсийн эмчилгээ (4); урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ авах, эрсдэл өндөртэй хүмүүсийг нөхөн вакцинжуулалтад оруулах (5); биеэ үнэлэгч, эрэгтэй хүнтэй бэлгийн хавьталд ордог эрчүүд, хар тамхи хэрэглэдэг хүмүүсийг хамруулах (6-8); мөн эрүүл мэндийн тусламж үзүүлдэг байгууллагуудад халдвараас урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ авах (9-11) зэрэг юм. Элэгний өвчлөлийн даамжралыг бууруулахын тулд архины хэрэглээг багасгахыг мөн ДЭМБ-аас гаргасан ХСВ-ын эмчилгээний удирдамжид оруулж өгсөн болно (1). ДЭМБ-аас дархлаажуулалтанд автоматаар-идэвхигүй болдог тариур хэрэглэх, тариур хэрэгслийн аюулгүй байдлыг хангасан, дахин хэрэглэхээс сэргийлсэн тариур, эмчилгээний үед гэмтэл авахаас урьдчилан сэргийлэх тоног төхөөрөмж зэргийн талаарх зөвлөмжийг 2015 оны эхээр хэвлэн гаргахаар төлөвлөж байна.

1.3. Удирдамжийн зорилтот бүлэг

Энэхүү удирдамж нь юуны өмнө бага болон дунд орлоготой орнуудын эрүүл мэндийн яамны

бодлого боловсруулагчдад буюу тухайн орондоо хепатитын В вирүсээс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэх төлөвлөгөө боловсруулж байгаа хүмүүст зориулсан өвөрмөц эмчилгээний удирдамж юм. Түүнчлэн хепатитын В вирүсийг эрт илрүүлэх үйл ажиллагааг зохион байгуулж буй төрийн бус байгууллагууд болон эмнэлгийн ажилтнуудад энэ үйл ажиллагааг явуулахад нэн чухал шаардлагатай элементүүдийг тодорхойлоход нь туслалцаа үзүүлнэ гэж үзсэн юм. Энэ удирдамж нь хепатитын В вирүсийн халдвартай өвчтөнүүдийг эмчилж үйлчилгээ үзүүлж байгаа эмчлэгч эмч нарт ч мөн хэрэгцээтэй мэдээллийн эх үүсвэр байх болно гэж үзэж байна.

1.4. Баримталсан зарчмууд

ДЭМБ-ын гол зорилго нь хүн бүрийн эрүүл мэндийг боломжит дээд хэмжээнд хүргэх явдал юм. Энэхүү удирдамж нь НҮБ-ийн хүний эрхийн түгээмэл тунхаглалын зарчмуудыг баримтлан боловсруулагдсан (12). Вирүст хепатитын халдвар авсан хүмүүс нь нийгмийн эмзэг бүлэг эсвэл зохих эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээний хүртээмж муутай хүмүүс байх ба эдгээр хүмүүс ялгаварлан гадуурхагдаж гутаан доромжлогдох эрсдэлтэй байдаг. Иймээс энэхүү удирдамж нь хепатитын В вирүсийн эмчилгээнд оролцож, оношлуулж, оношилгоонд оролцохдоо мэдээлэлтэйгээр шийдвэр гаргах зэрэг хүний үндсэн эрх түүндээ нууцлалын эрх, ХВВ-ийн илрүүлэг, эмчилгээнд хамрагдахдаа мэдээлэлд тулгуурласан шийдвэр гаргах нөхцөлийг хангасан байх шаардлагатай.

Нийгмийн эрүүл мэндийн хандлага

ДЭМБ-ын ДОХ-ын удирдамжид заасны адилаар хепатитын В вирүсийн халдварын эсрэг эмчилгээний хэрэглээг нэмэгдүүлэхээр нийгмийн эрүүл мэндийн хандлага дээр суурилсан удирдамж юм (13). Нийгмийн эрүүл мэндийн арга нь хялбаршуулсан, стандарт арга барилд тулгуурлан, хүн амын дунд өндөр чанартай үйлчилгээг аль болох боломжит нөхцлөөр нь хангах боломжийг бий болгох зорилготой, нөөц бололцоо (resource) хязгаарлагдмал орчинд аль болох их хэмжээгээр батлагдсан шилдэг стандартыг хэрэгжүүлж хоорондын ялгааг нь тэнцвэржүүлэх юм.

Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний хүртээмжид хүний эрх, тэгш байдлыг хангах

Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээ авах боломж нь хүний үндсэн эрх, нас, хүйс, арьс өнгө, нийгэм эдийн засгийн байдал, бэлгийн чиг хандлага, мансууруулах бодис хэрэглэх зэрэг зан үйлийн эмгэгтэй гэлтгүй бүх хүнд нэгэн адил хамаарна. Хүний эрхийг дэмжих болон хепатитын В вирүсийн урьдчилан сэргийлэлт, эмчилгээ, тусламж, дэмжлэгийг ижилхэн хүртээмжтэй болгох нь энэ удирдамжийн баримталсан зарчмуудын нэг юм. Хепатитын В вирүсийн халдвартай хүмүүс нь нийгэм, эдийн засгийн доод давхаргын эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээ хүртээмж муутай, эмзэг бүлгийн хүмүүс байх эсвэл нийгэмд гадуурхагдсан, магадгүй эрэгтэй хүнтэй бэлгийн хавьталд ордог эрчүүд, шилжин суурьшигчид, нутгийн уугуул иргэд, судсаар мансууруулах бодис хэрэглэгч хүмүүс, шоронгийн хоригдол зэрэг байх нь элбэг байдаг. Юуны түрүүнд хүүхэд, эмзэг бүлгийнхэн, жирэмсэн эмэгтэйчүүд, өвчин давшингуй явцтай байгаа хүмүүст эмчилгээний хөтөлбөрт хамруулах ингэхдээ ялгаварлан гадуурхалт болон гутаан доромжлохоос сэргийлэн аюулгүй нөхцөлд хэрэгжүүлэхийг заасан байдаг. Нууцлал хадгалах зохих алхамууд хийгдсэн байх зайлшгүй шаардлагатай.

Зарим улс орнуудад хепатитын В вирүстэй хүмүүсийн эмчилгээний зөвлөмжийг хэрэгжүүлэх явцад эрүүл мэндийн систем, нөөц бололцоо муутайгаас шалтгаалан ихээхэн бэрхшээл тулгарч болох юм. Гол бэрхшээл нь хамгийн давшингуй өвчтэй хүмүүст эмчилгээний хүртээмжийг хангахтай холбоотойгоор гарч болох юм. Улс орон бүр бусад хөтөлбөр тухайлбал ХДХВ, ретровирүсийн халдварын эмчилгээний хөтөлбөр тасалдахгүйгээр үргэлжлэх боломжийг хангахын сацуу шударга, тэгш байдлаар хүртээмжийг нэмэгдүүлэх хэрэгтэй.

Үйлчилгээний нөхцөл

ХВВ-ийн халдвартай хүмүүст чанартай илрүүлэг, эмчилгээ үйлчилгээ үзүүлэх, өвчтөнд тогтмол хяналт шинжилгээг хүртээмжтэй хүргэхийн тулд тодорхой хэмжээнд сургагдсан хүмүүс ба ялангуяа эмчилгээнд хяналт шинжилгээ хийх болон эмнэлгийн нөхцөл бололцоотой байх шаардлагатай болдог. Эмнэлгийн байдал нь ХВВ-ийн эмчилгээг хийж байгаа тухайн нутгийн нөхцөлөөс хамаарах боловч эмчилгээний үр дүнг хянахад шаардлагатай зохих лабораторийн тоног төхөөрөмжөөс гадна эмийн зохистой хангалтыг шаарддаг. Чанарын удирдлагын

тогтолцооны дагуу шинжилгээг хийж гүйцэтгэх нь шинжилгээний хариуг үнэн зөв байлгах хамгийн гол арга юм. Нууцлалыг хамгаалах болон албадан бус аргаар үйлчилгээг явуулах нь эмнэлгийн сайн практикын үндэс суурь юм.

Орон нутгийн боломжид суурилан хэрэгжүүлэх

Энэхүү удирдамжийн зөвлөмжийн хэрэгжилтэд тухайн нутгийн хепатитын В вирүсийн тархалт, эрүүл мэндийн тогтолцоо, лабораторийн хүчин чадал, эм болон бусад бүтээгдэхүүний хангалт, байгууллагуудын нөөц бололцоо, эрүүл мэндийн системийн хүчин чадал, төрөл бүрийн арга хэмжээнд зарцуулагдах зардлын үр ашиг зэргийг тооцон авч үзэх шаардлагатай. Энэхүү удирдамжийн 12-р бүлэгт шийдвэр гаргах, хепатитын эмчилгээний хөтөлбөрийг сайжруулах төлөвлөгөө мөн хэрэгжүүлэх асуудлууд, улс орны хөтөлбөр боловсруулагчдад зориулсан холбогдох гол зөвлөмжүүдийг тусгасан болно.

Цонх 2.1 GRADE системийг хэрэглэн зөвлөмжийн зэрэг болон нотолгооны чанарыг харьцуулах арга

GRADE систем нь зөвлөмжийн зэрэг болон нотолгооны чанарыг ялгаж гаргаж ирдэг.

Нотлох баримтын чанар нь нөлөөллийн үнэлгээг мэдсэнээр онцлох зөвлөмжийг дэмжихэд хангалттай байдаг итгэмжээр тодорхойлогддог. GRADE систем нь маш сул, сул, дунд, өндөр гэсэн нотолгооны чанарын ангилалтай (4-10). Санамсаргүй хяналтын судалгаа туршилт нь эхэндээ өндөр чанартай нотолгоо гэж үнэлэгдсэн боловч энэ нь эрсдэлийн төөрөгдүүлэгч хүчин зүйл, судалгааны үр дүнгийн үл нийцэл, шууд бус нотолгоо, тодорхой бус, хэвлэлийн төөрөгдөл зэргээс болж нотолгооны чанар буурч болох юм. Ажиглалтын судалгаануудыг чанар багатай нотолгоо гэж үздэг хэрвээ эмчилгээний нөлөө маш их, хэд хэдэн судалгаанд ижил нөлөө үзүүлбэл нотолгоо нь тунгаасаа хамаарсан хариу урвал үзүүлэх бүх үнэмшилтэй хэвийсэн утгад гарсан үр дүнг дутуу үнэлсэн үед шинэчлэглэж, нэмэгдэж болох юм (10). Нотолгооны чанар өндөр байх тусам зөвлөмж нь улам чанд хатуу байх боломжтой юм.

Зөвлөмжийн зэрэг нь удирдамж боловсруулах багийн зөвлөмжийг дагалдаж гарах хүссэн үр дүн нь хүсээгүй үр дүнгээс илүү үр нөлөөтэйд итгэсэн хэмжээгээр тусгагддаг. Зөвлөмжийн зэргийг удирдамж боловсруулах багийнхан тусгахдаа зөвлөмжөөс гарах ашигтай үр дүн нь ашиггүй үр дүнгээс илүү байх юм гэж тусгасан байна. Зөвлөмжийн зэрэгт дараах хүчин зүйлүүд нөлөөлдөг: нотолгооны чанар, хор хөнөөл болон үр ашгийн тэнцэл, үнэт зүйл болон давуу байдал, нөөц ашиглалт болон техник эдийн засгийн оролцоо (Хүснэгт 2.2).

GRADE системээр зөвлөмжийн зэргийг 2 ангилсан: “чанд”болон“нөхцөлт” (11). Чанд зөвлөмж нь хүсэж байгаа үр дүн нь хүсээгүй үр дүнгээсээ илүү байна гэдэгт удирдамж боловсруулах багийнхан итгэлтэй байсан. Харин нөхцөлт зөвлөмж нь хүсэж байгаа үр дүн нь хүсээгүй үр дүнгээсээ илүү байна гэдэгт удирдамж боловсруулах багийнхан итгэлтэй байгаагүй. Нөхцөлт зөвлөмжийг ихэнхидээ нөхцөк байдалдаа тохируулан хэрэглэх боловч зарим газар, нөхцөлд хэрэглэхгүй.

Нөхцөлт зөвлөмж гаргаж байгаагын учир нь байгаа нотолгооны чанар өндөр биш тухайн өвчний үр дагаврыг тооцсон нь тодорхойгүй, үр нөлөө багатай эсвэл зардалтай харьцуулахад үр дүн багатай байгаа зэрэг юм (зөвлөмжийг хэрэгжүүлэх зардал гэх мэт).

2. УДИРДАМЖИЙГ БОЛОВСРУУЛАХ ҮЙЛ ЯВЦ, БОЛОН АРГАЧЛАЛ

2.1. ДЭМБ-ын удирдамж боловсруулах үйл явц

ДЭМБ-аас гаргасан энэхүү удирдамжийг 2012 оны ДЭМБ-ын удирдамж боловсруулах гарын авлагад заасан стандартыг ашигласан болно (1). Зөвлөмжийн боловсруулалт ба үнэлгээний зэрэглэлийн (GRADE) дагуу боловсруулсан (2-11) (Хүснэгт 2.1, 2.2). Удирдамж боловсруулах багийн төлөөллийг сонгохдоо хөтөлбөрийн менежер, эмч, судлаачид, сурталчилгааны бүлэг, архаг хепатиттай амьдарч байгаа хүмүүс, төрөл бүрийн сонирхогч талуудын бүлгийг төлөөлүүлөх байгууллагын гишүүдийг оруулсан. Үүнээс гадна багийн гишүүдийг бүрдүүлэхэд газарзүйн болоод хүйсийн тэнцвэрт байдлыг хадгалахыг хичээсэн билээ. Бага болон дунд орлоготой орнуудад хепатитын В вирүсийн тусламж үйлчилгээ, эмчилгээг өвчтөнүүдэд хүргэхэд чухал асуудал болон үр дүнг тодорхойлох нь хамгийн эхний ажил байсан. Эдгээр асуудал нь PICO формат (Хүн ам, Хөндлөнгийн оролцоо, Харьцуулалт, Үр дүн) гэсэн хэлбэрээр хийгдсэн ба өвчтөнд хэрэгтэй үр дүн нь тус бүрийн судалгааны асуулт болон тодорхойлогдсон байна (PICO асуултуудыг веб хавсралт 1-ээс харах). Эдгээр үр дүнг өвчтөний хэрэгцээнд чухал эсэхээр нь дахин ангилсан (3).

Өвчтөнд хэрэгтэй үр дүн болон судалгааны асуудлыг системтэй үнэлэх, анхдагч судалгааны үр дүнд мета-анализ хийлгэхээр бие даасан байгууллага сонгож ажиллуулсан болно. Аль судалгааны үр дүнг мета-анализ, үнэлгээнд оруулах эс оруулах критер нь (судалгааны арга, судалгааны хамарсан хүрээ, дагаж судалсан хугацаа) ямар нотолгоо хэрэгтэй байгаа болон судалгааны асуултанд хариулах боломжтой эсэх зэрэг байсан. Хайлтын стратеги болон нотолгоог Веб хавсралт 2-т харуулсан болно.

Дараах шалгуурт тулгуурлан нотолгооны чанарт нэмэх буюу хасах үнэлгээ өгсөн байна. Дараах үзүүлэлтэнд тулгуурлан хасах үнэлгээ өгсөн: (i) хазайлт алдааны эрсдэлтэй (Кохрейний хазайлтын эрсдлийг үнэлэх үнэлгээний арга хэрэгсэл ашиласан), хэвлэлийн алдааг мөн оруулсан болно; (ii) жигд бус, олон янз байх; (iii) шууд бус (авч үзэж байгаа хүн амыг бус өөр хүн амд зориулсан); (iv) нарийвчлалгүй байх. Эсрэгээрээ хэрвээ өөр хасах үнэлгээ өгөх шалгуур байхгүй тохиолдолд дараах 3 баримтад тулгуурлан нэмэх үнэлгээ өгсөн байна: (i) үйлчлэл нөлөө ихтэй; (ii) тунгийн хариу урвал; (iii) будилуулагч үнэмшилтэй үлдэгдэл (судалгаанд гарч байгаа хазайлтын хэмжээ нь үр нөлөө судалгааны үр нөлөөг бууруулж байгаа). Байгаа баримт дээрээ тулгуурлан муу, сул, дунд, сайн гэсэн чанарын категорт хуваасан болно (Хүснэгт 2.1). Нотолгооны чанарын үнэлгээнд GRADE программ хангамжийг ашигласан (GRADEpro 3.6) (Веб хавсралт 2-г үз).

Хүснэгт 2.1 GRADE нотлох баримтын чанарын ангилал (4-10)

Нотлох баримтын түвшин	Үндэслэл
Өндөр	Цаашдын судалгааны үр дүн бидний итгэлийг өөрчлөх магадлал багатай
Дунд	Цаашдын судалгааны үр дүн бидний итгэлд чухал нөлөө үзүүлэх магадлалтай
Сул	Цаашдын судалгааны үр дүн бидний итгэлд өндөр нөлөө үзүүлэх магадлалтай
Маш сул	Гарах үр дүн маш тодорхой бус

Хүснэгт 2.2 Зөвлөмжийн зэргийг тодорхойлоход хэрэглэх чухал үзүүлэлтүүд

Үзүүлэлт	Үндэслэл
Ашиг тус ба эрсдэл	Хүссэн үр дүн (ашиг тус) болон хүсээгүй үр дүнг (эрсдэл) харьцуулан дүгнэх хэрэгтэй. Ашиг тус нь эрсдэлээ давамгайлсан байж илүү чанд хатуу зөвлөмж гарна.
Үнэ цэнэ ба сонголт (хүлээж авах байдал)	Зөвлөмж нь өргөнөөр хүлээн авах боломжтой эсвэл үнэ цэнэтэй байх тусам чанд зөвлөмж болно. Ямар нэгэн шалтгаанаар хүлээж авахад хэцүү зөвлөмж байвай нөхцөлт зөвлөмж болно.
Өртөг ба санхүүгийн нөлөө (нөөц бололцоо)	Өртөг багатай (мөнгөн дүн, дэд бүтэц, багаж төхөөрөмж, хүний нөөц) эсвэл зардлын үр ашиг өндөртэй байх нь чанд зөвлөмж гарах нөхцөл болно.
Боломжит байдал	Тухайн нөхцөлд таарсан өндөр үр дүнд хүргэх боломжтой арга хэмжээ нь чанд зөвлөмж гарах нөхцөл болно.

2014 оны 6 сард болсон удирдамж боловсруулах багийн хурлаар PICO асуултууд (Веб хавсралт 1-г үз) системийн үр дүнг хянах болон баримтын танилцуулга үнэлгээний шалгууруудыг нэг бүрчлэн хянаж үзэж бүх гишүүдийн санаа нийлсэн байна. Эмийн олдоц, эм болон оношлогооны зардал зэргийг байгаа баримт материалууд болон, гаднаас урьж ирүүлсэн мэргэжилтэний танилцуулганд тулгуурлан авч үзсэн. Зөвлөмжид байгаа баримтуудын ерөнхий чанар, үр нөлөө, хоруу чанар, үнэ өртөг, нөөц бололцоо, зэрэг бусад асуудлуудыг харгалзан боловсруулсан (Хүснэгт 2.2). Гэхдээ энэхүү удирдамжийг өвчтөн болон эрүүл мэндийн ажилчдын дунд албан ёсны судалгаа явуулж санал авалгүйгээр боловсруулсан болно. Эдгээр үнэлгээ нь удирдамжийг боловсруулах багийн гишүүдээр ярилцан батлагдсан. Зөвлөмжийн зэргийг чанд (эмчилгээний буюу оношилгооны давуу тал нь эрсдлээсээ илүү гэдэгтэй санал нийлсэн буюу итгэлтэй байсан) эсвэл нөхцөлт зөвлөмж (эмчилгээний буюу оношлогооны давуу талын эрсдэл магадгүй өндөр) гэж ангилсан. Ингээд удирдамжийг бүхэлд нь боловсруулж үг өгүүлбэрийг нэгтгэж эцэслэн нийт бүлгээрээ баталсан. Мөн цаашид судалгаа болон үнэлгээ шаардсан судалгааны асуудал, хэсгийг тодорхойлсон.

Удирдамжийг эцсийн байдлаар 2014 оны 7-р сарын теле уулзалтын үеэр зөвшилцөн санал нэгдсэн. Удирдамж боловсруулах багийн гишүүдээс ирсэн санал асуулт зэргийг нэмэн засварласан эхийг бэлтгэж удирдамж боловсруулах багийн гишүүдэд тараасан. Удирдамж боловсруулах багийнхан ДЭМБ-ийн удирдах бүлэг болон гадаад ижил түвшний хянагчдад засварласан эхийг дахин тарааж санал болгож буй өөрчлөлтийг 2 дахь эхэд тусгасан. Энэхүү баримт бичигт ирсэн саналууд тусгагдсан боловч зөвлөмж болон хамрах хүрээнд өөрчлөлт оруулаагүй болно.

2.2. Ажил үүрэг

Удирдамж боловсруулах баг нь PICO асуултуудыг боловсруулж (Веб хавсралт 1-г үз), баримтуудыг хянаж (Веб хавсралт 2-г үз) туслан, зөвлөмжийн үг найруулгыг хянаж зөвшилцөн удирдамжийн баримт бичгийг боловсруулсан. Ижил түвшний шинжээчид удирдамжийн баримт бичгийг хянаж редакцийн өөрчлөлтийг санал болгож тайлбар өгсөн байна.

Удирдамжийн арга зүйчид нь GRADE аргыг удирдамжийг бэлтгэх бүх явцад хэрэглэсэн болоод зөв зүйтэй ашигласныг баталгаажуулсан юм. Үүнд PICO асуултуудыг бэлтгэх эдгээрийг ойлгомжтой болоод системтэй шүүмжийн чанар зэргийг бэлдэхэд оролцсон. Аргазүйчид нь мөн удирдамж боловсруулах багийн зөвлөмжид хэрэглэж байгаа үг үсэг болон зөвлөмжийн хүчтэй эсэхийг тогтооход зөвлөгөө өгч тусласан.

2.3. Ашиг сонирхолын зөрчлийн менежмент

ДЭМБ-ын бодлоготой холбоотойгоор, удирдамж боловсруулах багийн бүх гишүүд болон хянан тохиолдуулагчдаас ДЭМБ-ын Ашиг Сонирхолын мэдүүлгийг (эмчлэх болон зөвлөгөө өгөх мэргэжилтнүүд, судалгааг дэмжих болон санхүүгийн хөрөнгө оруулалтанд оролцохыг багтаан) бөглөж, мэдүүлэхийг шаардсан ба боломжтой газруудад судалгааны сонирхол болон үйл ажиллагааны хураангуйгаар хангасан. Удирдамж боловсруулах багийн 2014 оны 6 сарын хурлаар ДЭМБ-ийн нарийн бичгийн дарга нар болон гишүүн бүрийн ирүүлсэн мэдүүлэг үнэлгээг удирдамж боловсруулах багийнханд танилцуулсан (Веб хавсралт 3-г үз). ДЭМБ-ийн нарийн бичгийн дарга нар ХВВ-ийн эмийн эмчилгээнд эм нь санал болгогдож буй нэг компаниас авч буй санхүүжилт их байгааг онцолсон (энэ нь тенофовир үйлдвэрлэгч Gilead Sciences компани). Нарийн бичгийн дарга нь зөвлөх бүрэлдэхүүний гишүүдийн дотор зөвлөгөө өгөх төлбөр авсан эсвэл нэг эмийн компаний судалгааны тэтгэлгээр санхүүгийн дэмжлэг авсан тохиолдол олоогүй байна. Нэг гишүүн Gilead Sciences компаниас судалгааны тэтгэлэг хүлээн авсан боловч энэ нь олон нийтэд тулгуурласан эрт илрүүлэг хийх төсөл бөгөөд эмчилгээтэй холбоогүй байсан байна. Иймээс зөвлөмжийг боловсруулах уулзалтын үеэр аль ч гишүүнийг хасах хэрэггүй гэж нарийн бичгийн дарга нар дүгнэсэн. Судалгааг үнэлэх багийн хувьд ДЭМБ-ын нарийн бичгийн дарга нар нь санхүүгийн ил тод байдалд болон хяналтын үйл явцад сэтгэл хангалуун байсан ба зайлшгүй хасалт хийх тохиолдол байхгүй гэж дүгнэсэн.

2.4. Удирдамжийн хяналт үнэлгээний хэрэгжилт болон хүртээмж

Ази номхон далайн элэг судлалын холбооны ойролцоогоор тусламж үйлчилгээ үзүүлдэг 5000 орчим хүмүүсийн оролцдог хурлын үеэр 2015 оны 3 сард энэхүү удирдамжийн нээлтийг хийхээр төлөвлөж байна. Энэхүү удирдамж нь НҮБ-ын албан ёсны хэлээр орчуулагдах ба ДЭМБ-ийн вэб хуудас, бусад холбогдох вэб хуудсуудад нээлттэй байх болно. Нарийн бичгийн дарга нарын бүрэлдэхүүн нь ДЭМБ-ийн бүс нутгийн оффисууд, улс орнуудын эрүүл мэндийн яамд, олон улсын болон үндэсний хамтран ажиллах төвүүд (жишээ нь, иргэний нийгэм, сангууд, хандивлагчид), үндэсний хөтөлбөр зэрэгтэй нягт хамртан ажиллаж удирдамжийг тараан түгээх болно. Нэмэлт арга хэрэгслүүдийг боловсруулж улс оронд хэрэгжүүлэхэд дэмжиж ажиллана.

Энэхүү удирдамжийн хэрэгжилтийг тухайн орны үндэсний эмчилгээний удирдамжинд тусгасан байгаа улс орнуудын тоогоор хэмжиж болно. ДЭМБ-ын вирүст хепатитын хяналт, урьдчилан сэргийлэлтийн дэлхийн бодлогын илтгэлийн суурь болдог 2 жил тутамын судалгаагаар дамжуулан хяналт хийнэ. Цаашид архаг В хепатитын эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүсийн тоог хянаж энэхүү удридамжийн үр нөлөөг тооцох болно. Гэвч, одоогоор үндэсний хэмжээнд энэ мэдээллийг цуглуулах боломжтой ямар нэгэн тогтолцоо байхгүй юм.

3. ЕРӨНХИЙ МЭДЭЭЛЭЛ

3.1. Тархвар судлал ба дарамт уршиг

В хепатитын халдвар нь элгэнд халдварладаг, бүрхүүлтэй ДНХ агуулсан, хепатитын В вирүс (ХВВ)-ээр үүсгэгддэг бөгөөд элэгний эсийн үхжил, үрэвслийн шалтгаан болдог. ХВВ-ийн халдвар нь цочмог, эсвэл архаг байж болох бөгөөд шинж тэмдэг багатай халдвараас эхлэн дунд зэргээс хүндэвтэр, мөн ховор тохиолдолд фульминант хепатит тохиолддог (1). Цочмог В хепатит нь цочмог үрэвсэл болон элэгний эсийн үхжилтээр нөхцөлдсөн, ихэнх тохиолдолд ямар нэгэн эм хэрэглэхгүйгээр өөрөө эдгэрдэг, 0.5-1%-д нь нас баралт тохиолддог халдвар юм (1). Архаг В хепатитын (АВХ) халдвар[a] нь өвчлөлийн өргөн хүрээг хамардаг бөгөөд вирүсийн идэвхтэй репликаци явагдсан болон явагдаагүй, элэгний эсийн гэмтэл болон үрэвсэлтэй нь нотлогдсон, ХВВ-ийн байнгын халдвар гэж тодорхойлогддог (HBsAg цус болон ийлдсэнд 6 сараас илүү хугацаагаар илрэх) (1). Архаг халдварын эрсдлийг тодорхойлдог гол хүчин зүйл нь нас юм (Зураг 3.1). Архагших явдал нь нярай (HBeAg эерэг эхээс төрсөн нярай хүүхдүүдийн 90%), болон бага насны хүүхдүүд буюу 5 хүртэл насны (20-60%) хүүхдүүд цочмог халдвар авсны дараагаар тохиолдох нь түгээмэл боловч насанд хүрэгчид халдвар авах үед ховор тохиолддог (<5%) (2, 3). Дэлхий нийтэд, архаг В хепатиттай хүмүүсийн ихэнх нь төрөх үедээ эсвэл бага насандаа халдвар авсан байдаг.

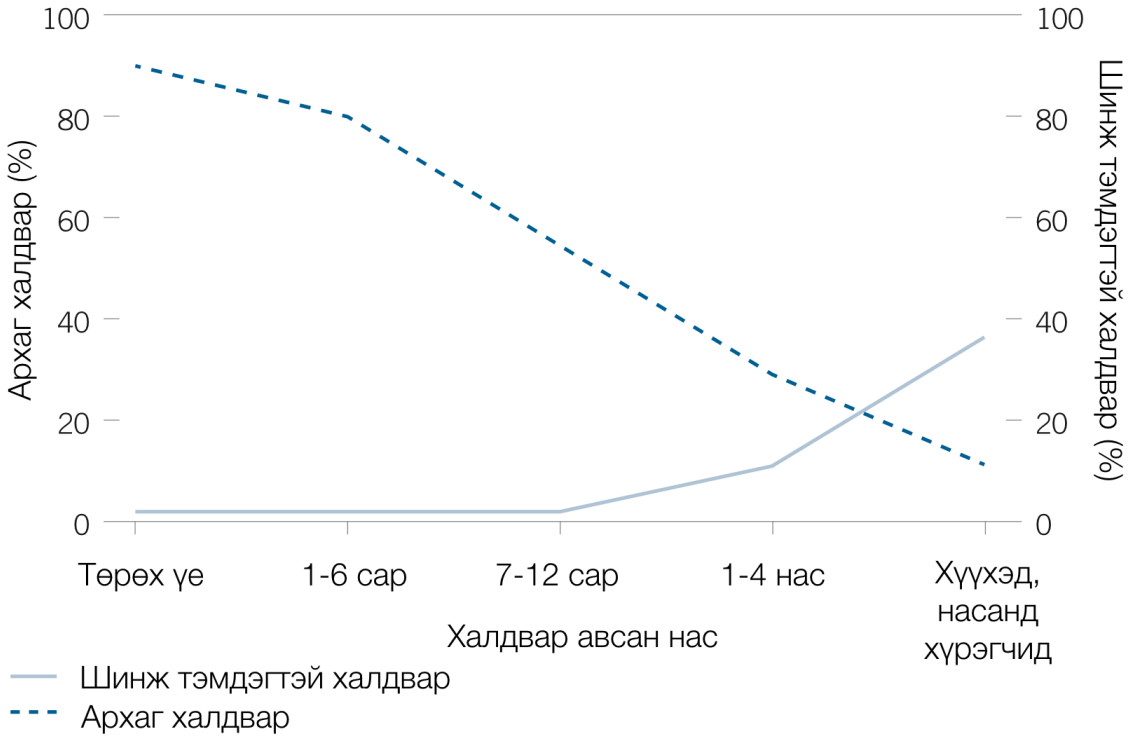
Өвчний хүрээ болон архаг В хепатитын эмнэлзүйн явц нь харилцан адилгүй юм. Заримдаа АВХ нь идэвхтэй биш бөгөөд элэгний мэдэгдэм өвчинд хүргэдэггүй. Харин зарим хүмүүст, даамжрах явцтай элэгний фиброзын шалтгаан болж, элэгний өвчний төгсгөлийн шат бүхий элэгний хатууралд хүргэдэг ба анх халдвар авснаас олон жилийн дараа тохиолддог, цирроз байгаа эсэхээс үл хамаарсан элэгний эсийн өмөн үүсэх эрсдлийг мэдэгдэхүйц нэмэгдүүлдэг (4). АВХ-тай, эмчилгээ хийлгээгүй хүмүүст урт хугацааны турш судалгаа явуулахад 5 жилийн хугацаанд нийт 8-20%-д нь цирроз үүсэх эрсдэлтэй байна (2-6). Эдгээр циррозтой хүмүүст, ойролцоогоор жилд 20%-д нь элэгний ээнэгшил алдах эрсдэл үүсч байсан (7) ба жилд тохиолдох В хепатиттай холбоотой элэгний өмөнгийн тохиолдол өндөр буюу <1%-5% байдаг (7). Ээнэгшлээ алдсан циррозтой, эмчилгээ хийлгээгүй өвчтнүүдийн тавилан муу бөгөөд 5 жил амьдрах магадлал нь 15-40% байна (5, 7, 8). Эзэн биеийн болон вирүсийн хэд хэдэн хүчин зүйлүүд, ялангуяа ХДХВ, ХСВ, ХДВ-ийн хавсарсан халдвар нь бусад хүчин зүйлүүд болох архины хэрэглээ зэрэгтэй хавсран өвчний явц, элэгний хавдар үүсэх эрсдлийг нэмэгдүүлдэг (2, 3, 5, 6).

Дэлхий дахинд 2 тэрбум гаруй хүн урд өмнө нь халдвар авч байсан ба одоогоор ХВВ-ийн халдвартай байгаа гэсэн тооцоо гарсан бөгөөд үүнээс 240 сая нь архаг ХВВ-ийн гадаргуугийн антиген тээгч юм (9). Насны онцлогтой холбоотой HBsAg-ны ийлдэс судлалын тархалт нь газарзүйн бүс нутгуудад харилцан адилгүй байдаг ба суб-Сахарын Африк, Зүүн Ази, Балканы бүсийн зарим хэсгүүд, Номхон далайн арлууд, Өмнөд Америкийн Амазоны сав газар нь өндөр тархалттай (>5%) бүсэд хамаардаг. Төв Латин Америк, Хойд Америк, Баруун Европын бүсүүд нь 2%-аас бага тархалттай бүс нутагт ордог (Зураг 3.2) (9). Ерөнхийдөө дэлхийн хүн амын бараг хагас нь халдвар өндөр тархсан бүс нутагт амьдарч байгаа юм. АВХ-ын үзүүлж буй хор хөнөөлийн тухай шинэчилсэн тооцоог ДЭМБ 2015 онд гаргана. ХВВ-ийн халдвар нь HBeAg эерэг болон сөрөг байж болно. HBeAg сөрөг халдварын тархалт өнгөрсөн 10-аад жилийн хугацаанд ХВВ-ийн халдвартай хүмүүсийн насжилттай холбоотойгоор өсч байгаа бөгөөд Европыг багтаан зарим бүс нутгуудад, ихэнх халдварын тохиолдлууд нь HBeAg сөрөг байдаг (10).

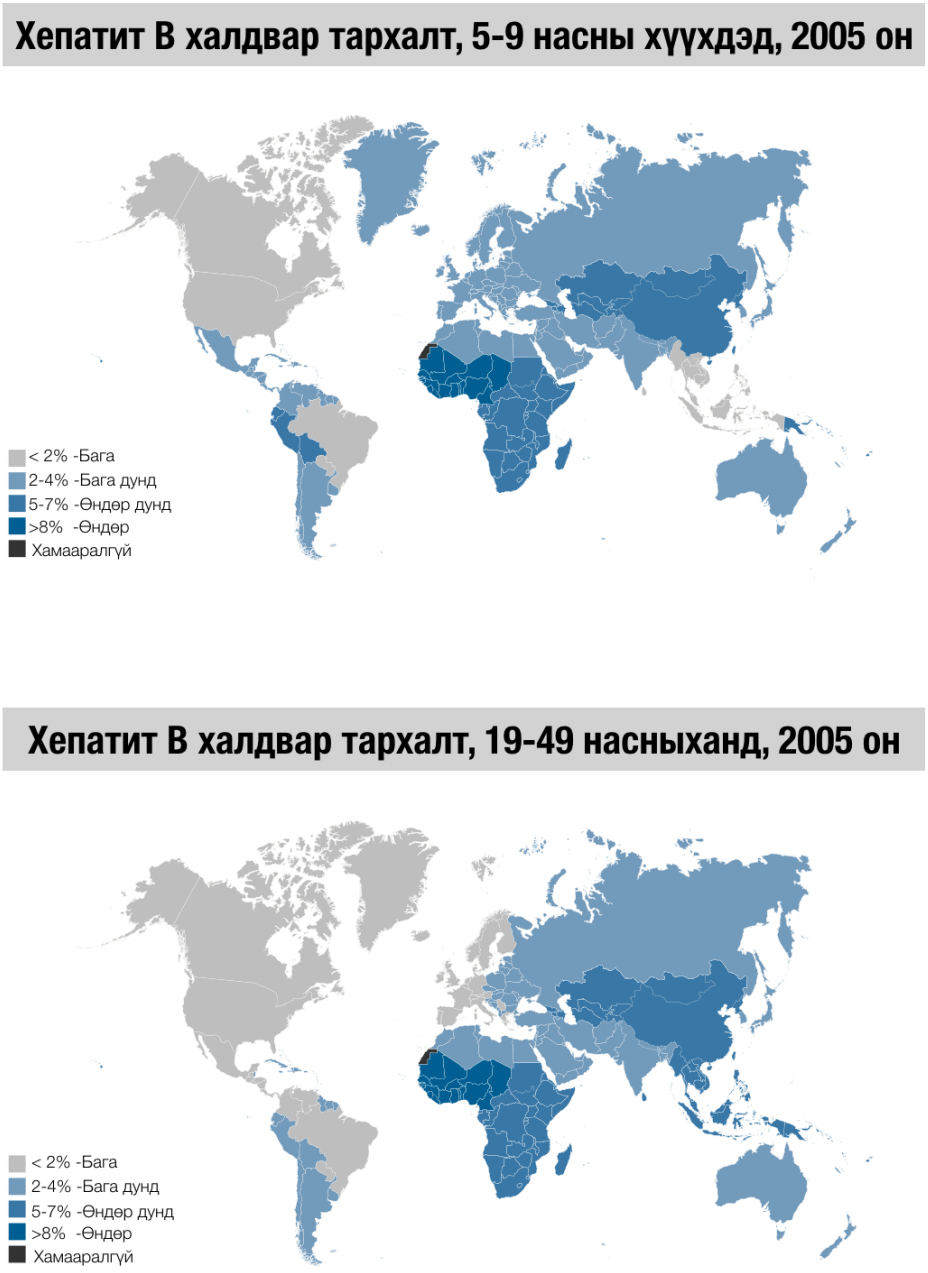
Дэлхий нийтэд жил бүр 650 000 гаруй хүн АВХ-ын хүндрэлээс болж нас бардаг гэсэн тооцоо байна (11). ХВВ нь ойролцоогоор элэгний хавдрын тохиолдлын 45%, циррозын 30%-ийн шалтгаан болдог ба бага болон дунд орлоготой орнуудад энэ тоо нь илүү өндөр харьцаатай байдаг (11, 12). Элэгний хавдар нь эрэгтэйчүүдийн нас баралтын шалтгааны эхний 3-т багтдаг, ялангуяа Зүүн Өмнөд Азид (13). Ази болон ихэнх бүс нутагт, элэгний хавдар болон циррозын тохиолдол нь 35-40 наснаас өмнөх насныханд бага тохиолддог боловч нас ахих үед огцом өсдөг (12). Гэхдээ Африк (13), баруун Аляскийн хөдөө болон Амазонд элэгний хавдрын тохиолдол нь халдвар авсан хүүхдүүд, мөн насанд хүрсэн залуу эрэгтэйчүүдэд их байдаг (12,13). ХВВ-ийн халдвар нь өндөр болон бага, дунд орлоготой орнуудад элэгний өвчнөөс шалтгаалан алдсан амьдралын жилүүдтэй холбоотойгоор эдийн засгийн хохирол учруулдаг төдийгүй элэг шилжүүлэн суулгалтын шалтгааны 5-10% болдог (4, 5).

Дэлхийн олон оронд В хепатитын эсрэг вакциныг төрөх үед, эсвэл бага наснаас эхлэн хийдэг (15). Сүүлийн хэдэн 10 жилд ХВВ тархсан ихэнх бүсүүдэд ХВВ-ийн тархалт, тохиолдол вакцинжуулалтын үр дүнд буурсан (9, 12) боловч нярайн олон талт дархлаажуулалт хийж эхэлсний дараах 20-40 жилд элэгний өвчний төгсгөлийн шат эсвэл элэгний хавдрын тоог бууруулахад үзүүлэх нөлөө нь бага юм.

Зураг 3.1 ХВВ-ийн халдварын үр дагавар халдвар авсан насаар



Зураг 3.2 ХВВ-ийн халдварын дэлхийн газар зүйн байршлын тархалт



3.2. Вирүс судлал

ХВВ нь *Hepadnavirus*-ийн төрөлд хамаардаг, хүнд халддаг хамгийн жижиг вирүс юм. Энэ *hepatotropic* вирүс халдвар авсан элэгний эсүүдийг дархлааны систем устгасны улмаас элэгний эдийн гэмтэл үүсдэг. ХВВ нь мөн элэгний хавдар үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг, хавдар үүсгэгч вирүс юм. Геном нь HBsAg, HBcAg, вирүсийн полимераза, HBx уургийг кодлодог (16). Хепатитын В вирүс нь 42 нм голчтой, HBsAg-г агуулсан гадаад бүрхүүл, хепатитын В вирүсийн цөмийн антиген (HBcAg)-г агуулсан нуклеокапсидаас тогтсон давхар бүрхүүлтэй. ХВВ-ДНХ нь ийлдсэнд илэрдэг ба вирүсийн репликацийг хянахад хэрэглэгддэг. HBeAg нь HBsAg, HBcAg шиг бүтцийн хэсэг биш боловч ийлдсэнд ууссан уураг хэлбэртэйгээр илэрдэг.

Дэлхий даяар, одоогийн байдлаар геномын дарааллын ялгаа нь 8%-аас дээш, ХВВ-ийн 9 генотипыг (A-аас I хүртэл) илрүүлээд байна (16-18). Генотип C, F-ээр халдварласан хүмүүст, мөн өмнөд Африкт тохиолддог генотип A-ын зарим субтип-ээр халдварласан хүмүүст элэгний хавдрын тохиолдол генотип B, D-тэй харьцуулахад өндөр байдаг. Гэвч суб-Сахарын Африкт

афлатоксины хордлого элэгний хавдрын тохиолдолд нөлөөлдөг байж болох юм. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ, ХВВ-ийн вакцин нь бүх генотипын эсрэг үр дүнтэй үйлчлэл үзүүлдэг. HBeAg-ны нийлэгжлээс сэргийлдэг, пре-кор хэсэгт (pre-core region) тохиолддог хэд хэдэн байгалийн мутаци (pre-core mutants) нь АВХ-тэй HBeAg сөрөг өвчтнүүдэд илэрсэн байна (19). ХВВ-ийн генотип нь пре-кор мутацийн тархалтанд нөлөөлдөг боловч, энэхүү мутаци нь элэгний өвчлөлд ямар үүрэг гүйцэтгэдэг нь одоогоор тодорхойгүй байгаа юм.

3.3. Халдвар дамжилт

ХВВ нь зонхилон арьс эсвэл салстын гэмтлээр халдвартай цус болон биеийн янз бүрийн шингэнүүд болох шүлс, сарын тэмдэг, утрээний шүүрэл, үрийн шингэн зэргээр хүнээс хүнд дамждаг (20). ХВВ нь мөн бэлгийн замаар тархаж болдог, тухайлбал, дархлаажуулалтанд хамрагдаагүй ижил хүйстэн эрэгтэйчүүд, бэлгийн олон хавьтагчтай эсвэл биеэ үнэлэгчдэд тохиолдож болно. Насанд хүрсэн хүмүүс халдвар авахад 5-аас бага хувь (<5%) нь архаг хепатит болж үлддэг. Вирүсийн халдвар нь мөн эмнэлэгийн, мэс заслын, шүд эмчлэх үед санамсаргүйгээр цус, шингэнээр дамжих, сахлын хутга болон халдвартай цусаар бохирдсон ойролцоо хурц үзүүртэй зүйлүүд, ариутгал муутай зүү болон тариурыг, судас болон булчинд тарьж хэрэглэх, шивээс хийлгэх, арьс цоолох, зүү эмчилгээ зэргээр тархаж болно.

Перинаталь халдвар дамжилт: Дэлхийн олон оронд ХВВ-ийн халдвар тархах гол зам нь перинаталь (хүүхэд төрөх үеийн) халдвар дамжилт бөгөөд зарим бүс нутагт, тухайлбал, Хятад, Зүүн Өмнөд Азид халдварын гол эх үүсвэр болдог. Урьдчилан сэргийлэлт хийгдээгүй үед вирүсийн халдвартай эхчүүдийн ихэнх хувь нь, ялангуяа HBeAg эерэг эхчүүдээс нярай төрөх үед эсвэл төрсний дараах богино хугацаанд халдвар дамждаг (21). Перинаталь халдварын эрсдэл нь жирэмсний дунд болон сүүлийн 3 сартай үед эсвэл төрсний дараахь 2 сард цочмог хепатитаар өвдөх үед ихэсдэг. ХВВ нь ургийн гажиг үүсгэж болох ч, энэ нь түгээмэл тохиолддоггүй бөгөөд ерөнхийдөө төрөхийн өмнөх цус алдалт, эхэс урагдалттай холбоотой байдаг. Архаг халдвар үүсэх эрсдэл нь перинаталь халдварын (6 сар хүртлэх нярайд) үед 90% байдаг ч, 6 сараас 5 настай хүүхдүүдэд 20-60% болж буурдаг байна (21, 22) (Зураг 3.1).

Хэвтээ тэнхлэгт халдвар дамжилт: Ахуйн замаар, гэр бүлийн дотор, ялангуяа хүүхдээс хүүхдэд дамжих хөндлөн халдвар дамжилт мөн чухал юм. Хүүхдийн дунд тохиолдох ХВВ-ийн халдварын 50% нь эхээс нярайд дамжих халдвараас бусад замаар дамждаг бөгөөд тархалт өндөртэй бүс нутгуудад нярайн вакцинжуулалт хийгдэхээс өмнө 7-14 настай хүүхдүүдийн дунд халдварын тархалт хамгийн өндөр байсан (23).

3.4. Архаг В хепатитын эмнэлзүйн төрх

Архаг В хепатитын халдвар нь динамик, нийлмэл бөгөөд хэд хэдэн шаттайгаар шугаман бишээр явагддаг (Хүснэгт 3.1). Эдгээр үе шатуудыг “дархлаа-тэвчил”, “дархлаа-идэвхижил”, “дархлаа-хяналт”, “дархлаа-алдагдах” зэргээр нэрлэдэгч, эдгээр тодорхойлолтууд нь дархлааны туршилтын үр дүнгүүдээр дэмжигдээгүй (24). Энэ үе шатууд нь харилцан адилгүй үргэлжлэх хугацаатай, тодорхой дараалалтай биш, вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх үзүүлэлт, шалгууртай ихэвчлэн шууд хамааралтай биш байдаг.

Хүснэгт 3.1 *Архаг В хелатитын үе шатууд*

Үе шатууд	HBeAg төлөв	Хэв маяг	Эмчилгээ хийх заалт
1. "Дархлаа-тэвчил"	HBeAg эерэг	• Энэ үе нь HBeAg эерэг хүүхэд, идэр залууст, ялангуяа төрөхдөө халдвар авсан хүмүүст ажиглагддаг • ХВВ-ийн репликацийн түвшин их (ХВВ-ДНХ> 200 000 IU/ml) • АлАТтогтвортой, хэвийн • Эдийн өвчлөл бага	Ерөнхийдөө эмчилгээ хийх заалтгүй, гэвч хяналтанд авах хэрэгтэй
2. "Дархлаа-идэвхижил" (HBeAg эерэг[a] архаг халдвар)	HBeAg эерэг; anti-HBe үүсч болно	• АлАТ хэвийн бус, эсвэл заримдаа хэвийн бус • ХВВ-ийн репликацийн түвшин их эсвэл хэлбэлзсэн (ХВВ-ДНХ> 2000 IU/ml) • Эдийн үхжилт үрэвсэл илэрсэн • HBeAg, anti-HBe сероконверси гарч АлАТ хэвийн болж "Дархлаа- хяналт" үед орж болно	Эмчилгээ хэрэгтэй байж болно
3. Идэвхгүй архаг хелатит "Дархлаа-хяналт" (идэвхгүй зөөгч гэдэг байсан)	HBeAg сөрөг, anti-HBe эерэг	• АлАТ тогтвортой, хэвийн • ХВВ-ДНХ бага эсвэл илрэхгүй (ХВВ-ДНХ< 2000 IU/ml) • Цирроз болон элэгний эсийн хавдар үүсэх эрсдэл бага • HBeAg сөрөг өвчлөл үүсч болно	Ерөнхийдөө эмчилгээ хийдэггүй боловч дахин идэвхжил, элэгний эсийн хавдрын хяналт шаардлагатай
4. "Дархлаа алдагдах" (HBeAg сөрөг архаг халдвар)	HBeAg сөрөг, anti-HBe эерэг эсвэл сөрөг байх	• HBeAg сөрөг болон anti-HBe эерэг • АлАТ хэвийн бус (тогтвортой эсвэл заримдаа) • ХВВ-ийн репликациийн түвшин дунд зэргээс их хүртэл (ХВВ-ДНХ> 20 000 IU/ml) • Настай хүмүүст даамжрах эрсдэлтэй (фиброз, цирроз)	Эмчилгээ хийх заалттай байж болно
5. "Дахин-идэвхжил" эсвэл" архаг хелатит цочмогоор сэдрэх"	HBeAg эерэг эсвэл сөрөг	• Өөрөө аяндаа тохиолдож болно, эсвэл химийн, дархлааг дарангуйлагч эмчилгээ хийлгэснээр дархлаа дарангуйлагдаж үүсэх, ХДХВ-ийн халдвар эсвэл эрхтэн шилжүүлэх, вирүсийн эсрэг эмэнд тэсвэртэй болох, эсвэл вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсоох үед тохиолдож болно • АлАТ хэвийн бус • ХВВ-ийн репликацийн хэмжээ дунд зэргээс их • Хэрэв HBeAg сөрөг бол, HBeAg эерэгээс сероконверси болж болно • Циррозтой үед элэгний энэгшил алдагдалт үүсэх эрсдэл ихтэй	Эмчилгээ хийх заалттай

АлАТ аланин аминотрансфераза, anti-HBe хелатитын В е эсрэгбие, HBeAg хелатитын В е эсрэгтөрөгч
[a] HBeAg сероконверси болсон бүх хүмүүс идэвхжилгүй үед ордоггүй. HBeAg дархлаа идэвхижилт үеэс 20% нь шууд дархлаа алдагдах үед шилжиж болдог.

Архаг В хелатитын үе шат (3-7)

1. Дархлаа тэвчилийн шат нь HBsAg эерэг, төрөх үедээ эсвэл бага насандаа халдвар авсан хүүхэд, идэр залууст ихэвчлэн тохиолддог. Энэ нь голдуу залуу насанд хүртэл хадгалагдан, перинаталь халдвараас хойш 10-30 жилийн дараа үргэлжилж болдог. Ихэнхдээ HBeAg ийлдсэнд илэрч, ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ их (голдуу 200 000 IU/ml-ээс их), АлАТ хэвийн эсвэл бага зэрэг өссөн байж болдог. Элэгний үрэвсэл багатай, фиброзын даамжралт удаан эсвэл даамжралтгүй, болон HBeAg-ны хэмжээ өөрөө аяндаа буурах эсвэл алга болдог.

2. Энэ шат нь голдуу идэвхтэй үрэвслийн HBeAg эерэг, дархлааны идэвхтэй үе шатанд шилждэг. Ийлдсэн дэх АлАТ-ын хэмжээ хэвийн бус, эсвэл хэлбэлзсэн болон ХВВ-ДНХ- ийн хэмжээ харилцан адилгүйгээр буурдаг. Хепатитын шинж тэмдгүүд илрэх ба илүү хүндэрсэн, эдийн шинжилгээгээр нотлогдсон хепатит, фиброз тохиолддог. Энэ үе шат нь хэдэн долоо хоногоос хэдэн жил хүртэл үргэлжилж болдог бөгөөд HBeAg эерэгээс anti-HBe болж амжилттай сероконверси болж болдог. Аминотрансферазийн хэмжээ ихэссэн болон генотип D, A, F, B-тэй хүмүүст (Азид) сероконверсийн үзүүлэлт их хувьтай тохиолддог.

3. Репликаци явагдаагүй буюу идэвхгүй, дархлаа-хяналтын шатанд (өмнө нь идэвхгүй халдвар тээгч гэж нэрлэгддэг байсан) амжилттай сероконверси явагдаж, жил бүр ойролцоогоор HBsAg эерэг хүмүүсийн 10-15% нь HBeAg эерэгээс anti-HBe болдог. HBeAg устсанаар фиброзын даамжралт багатай элэгний өвчинд шилжиж, ХВВ-ДНХ-ийн түвшин бага (<2000 IU/ml-ээс бага) эсвэл илрэхгүй ба АлАТ хэвийн хэмжээндээ буцаж ордог. Урд нь мэдэгдэхүйц элэгний өвчтэй байсан залуу хүмүүст HBeAg сероконверси болох нь элэгний хавдар болон циррозын эрсдэлийг бууруулж, тавилан сайтай байдаг. Гэхдээ вирүсийн идэвхитэй репликаци тодорхой хувьд нь дахин илэрдэг.

4. HBeAg эерэг архаг хепатитаас гадна, HBeAg сөрөг (дархлаа алдагдах-мутант), идэвхжилтэй архаг хепатит нь HBeAg сөрөг бөгөөд anti-HBe эерэг, идэвхгүй халдвар тээгч гэсэн тодотголтой хүмүүсийн ойролцоогоор 5-15%-д нь тохиолддог (8, 25, 26). Эдгээр хүмүүст вирүсийн геномын пре-кор эсвэл үндсэн корийн промотер хэсэгт мутаци явагдаж, ХВВ-ийн HBeAg-ыг нийлэгжүүлдэггүй мутантууд үүссэнээс шалтгаалан HBeAg илэрдэггүй. Энэ нь голдуу настай хүмүүст өвчлөлийн сүүлийн шатыг илтгэдэг ба ийлдсэн дэх ХВВ-ДНХ, АлАТ-ын хэмжээ хэвийн бус эсвэл хэлбэлзсэн, үхжилт үрэвслийн өөрчлөлтүүд, циррозын явц илүү хурдтай (жилийн үзүүлэлт 8-20%), янз бүрийн эмнэлзүйн шинжтэй байдаг.

5. ХВВ-ийн дахин идэвхжилт нь өөрөө аяндаа эсвэл хавдрын эсрэг химийн эмчилгээ болон дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хийлгэсний дүнд үүсч болдог ба архаг хепатит цочмогоор илэрч үхэлд хүргэж болдог бөгөөд иймээс нуклеозид, нуклеотидын аналогийг урьдчилан сэргийлэх зорилгоор хэрэглэдэг. Нууц (occult) ХВВ-ийн халдвар (HBsAg сөрөг боловч ХВВ-ДНХ эерэг хүмүүс) нь мөн урт хугацааны химийн эсвэл дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хийлгэсний дараа дахин идэвхжиж болно. Нууц халдвар нь ХВВ өргөн тархсан, цусны донорт зөвхөн HBsAg-ийг тодорхойлдог бага болон дунд орлоготой орнуудад цус сэлбэлтээр халдвар тархах гол эх үүсвэр нь байж болох юм. HBsAg нь устсан болон ХВВ-ДНХ сөрөг, гэвч anti-HBc эерэг хүмүүст дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэсэн үед халдвар дахин идэвхжиж болох юм.

3.5. Оношилгоо болон өвчний үе шатыг тодорхойлох

HBsAg эерэг хүмүүст эмчилгээ хийх эсэх болон бусад тусламж үйлчилгээг шийдэхдээ үнэлгээ хийх шаардлагатай болдог (27, 28). Эдгээр үнэлгээнд: ХВВ-ийн халдварын серологийн нэмэлт маркерийг тодорхойлох (HBeAg); элэгний үрэвслийг тодорхойлоход туслах аминотрансферазын түвшинг хэмжих; ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох; элэгний фиброзын зэргийг инвазив бус аргаар тодорхойлох (NITs), тухайлбал АсАТ ба ялтаст эсийн харьцааны индекс (APRI), транзиент эластографи (Fibroscan) болон фибротест (FibroTest) зэрэг юм.

ХВВ-ийн серологийн маркерууд

Урд нь ХВВ-ийн халдвар авсан эсэхийг anti-HBs, anti-HBc эсрэгбие байгаа эсэхээр тодорхойлдог. Вакцинжуулалтын дараах ХВВ-ийн дархлаа нь зөвхөн anti-HBs-ийн илрэлээр тодорхойлогдоно. HBsAg зургаан сар болон түүнээс дээш хугацаагаар хадгалагдахыг АВХ гэнэ. Саяхны судалгаагаар, HBsAg-ны хэмжээг тодорхойлон, идэвхгүй HBsAg тээгчдийг идэвхжилтэй өвчтэй хүмүүсээс ялгаж болох тухай саналыг дэвшүүлжээ (29).

HBeAg: Энэ маркерийг өвчтөн халдварын HBeAg эерэг эсвэл сөрөг үе шатын алинд буйг тодорхойлоход хэрэгтэй бөгөөд эдгээр үе нь цаг хугацааны явцад өөрчлөгддөг учраас амьдралын туршид хянах шаардлагатай. АВХ-тай хүмүүст HBeAg эерэг байх нь идэвхтэй ХВВ-ийн репликаци явагдаж буйг илтгэдэг ба халдвар дамжих өндөр эрсдлийг дагуулдаг. АлАТ-ын түвшин хэвийн хэмжээнд хүрэн, вирүсийн репликаци явагдахгүй, HBeAg-эерэг сероконверси (anti-HBe)

болж, өөрөө аяндаа эдгэрэх процесс явагдаж болдог. Энэ нь үр дүн сайтай байдаг ба эмчилгээ шаарддаггүй. HBeAg нь мөн эмчилгээний үр дүнг хянахад хэрэглэгдэж болох бөгөөд HBeAg эерэг хүмүүсийн HBeAg (anti-HBe) сероконверси нь ХВВ-ДНХ-ийн илрэлгүй, тогтвортой учраас эмчилгээг зогсоох түлхүүр болж болно. Гэвч энэ нь нуклеоз(т)идын аналогийн эмчилгээний үед ч ховор тохиолддог. Зарим HBeAg сөрөг хүмүүст ХВВ-ийн идэвхитэй репликаци явагддаг боловч anti-HBe эерэг, ХВВ-ийн төрөл зүйл эсвэл пре-кор мутантуудаас шалтгаалан HBeAg үүсдэггүй.

ХВВ-ийн вирологи үнэлгээ

Ийлдсэн дэх ХВВ-ДНХ-ийн концентраци нь бодит-хугацааны полимеразын гинжин урвалаар (ПГУ) тодорхойлогддог, өвчний явцтай хамааралтай (27,28,30) ба идэвхтэй HBeAg-сөрөг өвчлөлийг идэвхгүй архаг халдвараас ялгах, эмчлэх шийдвэрлэх арга болон үр дагаврыг хянахад ашигладаг. Цөөн хэдэн сар эсвэл арай урт хугацааны турш дараалсан хэмжилтийг хийх нь зүйтэй боловч өвчлөлийг “идэвхгүй” гэж үзэх ХВВ-ДНХ-ийн концентраци, эсвэл эмчилгээ эхлүүлэх хэрэгтэй ХВВ-ДНХ-ийн босгоны тухайд зөвшилцөлд хүрээгүй байна (28). ХВВ-ДНХ-ийн концентрацийг мөн вирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг хянахад хэрэглэдэг ба түвшин ихсэх нь тэсвэртэй мутантуудын илрэл байж болох юм. ХВВ-ДНХ-ийн концентрацийг илэрхийлсэн ДЭМБ-ын стандартууд нь одоо байх болсон (31, 32). Ийлдсэн дэх ХВВ-ДНХ-ийн түвшний харьцуулагдах байдлыг хангахын тулд IU/ml нэгжээр илэрхийлдэг; copies/ml утгыг IU/ml нэгжид шилжүүлэхдээ ихэнх шинжилгээнүүдэд хэрэглэгддэг барагцаалсан хувиргалт болох 5-д хуваадаг (10000 copies/ml = 2000 IU/ml). Тухайн өвчтний вирүсийн эсрэг эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэхдээ ижил шинжилгээний аргыг хэрэглэх нь зүйтэй. Бага болон дунд орлоготой орнууд нь ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээг хийх боломжоор тааруу байдаг.

Элэгний өвчний хүндрэлийг үнэлэх

Бүрэн үнэлгээг циррозын клиник үнэлгээ, ээнэгшлээ алдсан эсэх, билирубин, альбумин, АлАТ, АсАТ, шүлтлэг фосфатаза (ALP), протромбины хугацаа зэргийн хэмжилт, мөн ялтсан эсийн тоог багтаасан цусны дэлэгрэнгүй шинжилгээ зэргийн үр дүнд үндэслэн хийнэ. Зарим байнгын үзлэгт эхо болон алфа-фето протейн (AFP) хэмжилтийг элэгний эсийн хавдрын тогтмол илрүүлэгт болон циррозтой, судасны өргөсөлттэй хүмүүст эндоскоп оношлогоо хийх зэрэг багтдаг.

Элэгний ферментүүд: Аминотрансферазын түвшин цаг хугацааны явцад хэлбэлзэж болох ба АлАТ, АсАТ-ын хэмжээ дангаараа өвчний үе шатыг илэрхийлж чаддаггүй. Ихэнхдээ, АлАТ-ын концентраци АсАТ-аас өндөр байдаг ч, циррозын даамжралтын үед АсАТ/АлАТ-ын харьцаа солигдож болох юм. Элэгний нийлэгжилтийн үйл ажиллагаа болон цусны даралт ихсэлтийг шалгах шинжилгээнүүдэд ийлдэс дэх албумин, билирубин, ялтсан эсийн тоо, протромбины хугацааг тодорхойлох зэрэг багтдаг (27, 28). Ийлдсэн дэх альбумины концентрацийн бууралт, билирубины өсөлт, протромбины хугацаа уртсах нь ээнэгшлээ алдсан цирроз үүсэх үед ажиглагддаг.

Элэгний биопси: Элэгний биопси нь үхжилт үрэвсэл, фиброзын зэргийг тогтоох болон эмчилгээний шийдвэр гаргахад хэрэглэгдсээр ирсэн. Гистологийн үнэлгээ хийх болон фиброзын шатыг үхжилт үрэвслийн идэвхээс тусад нь хэмжих хэд хэдэн аргууд бий болсон. Элэгний биопси хийхэд хязгаарлагч хүчин зүйлүүдэд дээж авах үед алдаа гарах, өндөр үнэ, цус алдах болон пневмотораксын эрсдэл, өвчтөнд тав тухгүй байх, түүнчлэн бага болон дунд орлоготой орнуудад сургалт болон дэд бүтцийг сайжруулах шаардлага зэрэг багтдаг. АВХ-ын эмгэгийн элэгний биопсийн онцлог нь өвчний шатлал, эзэн биеийн дархлааны хариу урвал, вирүсийн репликацийн зэргээс хамаардаг.

Инвазив бус аргууд (Бүлэг 4, Элэгний өвчний шатлалын инвазив бус үнэлгээ сэдвийг мөн харах): Элэгний өвчний шатлалыг тодорхойлдог инвазив бус аргууд нь элэгний биопсийг орлох болсон ба АВХ-тэй насанд хүрэгчдэд энэхүү аргууд нь баталгаажаад байна. APRI, FIB-4-г багтаасан фиброзын цусны болон ийлдсийн маркерууд, мөн худалдааны маркерууд болох FibroTest-үүд, эсвэл транзиент эластографи (фиброскан) зэрэг нь фиброзын зэргийг тодорхойлоход хэрэглэгддэг (33-35).

3.6. Эрт илрүүлэлт

Олон улсын ихэнхи удирдамжууд нь өндөр эрсдэлт бүлэгт HBsAg-ны эрт илрүүлэлтийг хийх, эрсдэлд байгаа болон дархлаагүй хүмүүст хепатитын В вирүсийн эсрэг вакцин хийхийг санал болгодог. Эрсдэлт бүлэгт, АВХ, ХДХВ-тэй гэр бүлийн хүн болон бэлгийн хавьтагч, судсаар мансууруулах бодис хэрэглэгчид, ижил хүйстэн эрэгтэйчүүд, биеэ үнэлэгчид, мөн бусад бүлэг болох хувь хүмүүс, шоронд хоригдогсод, хүйсээ солиулсан хүмүүс багтдаг. ДЭМБ-ын ХВВ-ийн халдвар дамжилтаас урьдчилан сэргийлэх зөвлөмжийн дагуу (36), ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудад, цус болон эрхтний донорууд нь мөн HBsAg-ны эрт илрүүлэлт, цусаар дамждаг бусад халдваруудын оношилгоонд хамрагдах нь зүйтэй юм. АНУ, Европт хүн амд суурилсан эрт илрүүлэлтийг халдвар өндөр тархсан орнуудаас ирсэн цагаачлагч хүмүүст хийхийг мөн санал болгодог (37, 38). Одоогийн байдлаар бага болон дунд орлоготой орнуудад HBsAg-ны эрт илрүүлэлтийг хийх удирдамж хязгаарлагдмал байгаа юм (39). ДЭМБ нь шинжилгээний алгоритм, хепатитын В, С-ын халдварын эрт илрүүлэлтийг хийх бодлогыг багтаасан, хепатитын В, С вирүсийн нэгдсэн удирдамжийг 2016 онд гаргахаар ажиллаж байна.

3.7 Вакцинжуулалтаар урьдчилан сэргийлэх

(Бүлэг 10.1 Нярай болон хөхүүл хүүхдийн хепатитын В вирүсийн эсрэг вакцинжуулалт, 10.2 Вирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэн эхээс хүүхдэд дамжих халдвараас урьдчилан сэргийлэх бүлгүүдийг мөн харах)

ХВВ-ийн эсрэг рекомбинант ДНХ-ийн вакцин хэрэглэж эхэлснээс хойш хорь гаруй жил болоод байна. Анхдагч хепатитын В вирүсийн эсрэг дархлаажуулалт нь дарааласан 3 тунгаас бүрддэг байсан. Нярайн вакцинжуулалт, ялангуяа төрсний дараа 24 цагийн дотор В вирүсийн эсрэг вакциныг хийснээр ХВВ-ийн халдвараас 90-95% урьдчилан сэргийлж, мөн дарааласан 2 тунг хийсэн үед ХВВ-ийн халдвар дамжилтыг бууруулдаг. ДЭМБ-аас бүх нярайг ХВВ-ийн эсрэг вакцинжуулалтанд хамруулах, төрсний дараа яаралтай эхний тунг хийхийг зөвлөдөг (15). Энэ бодлого нь нярайн дархлаажуулалтын хөтөлбөрийг хэрэгжүүлсэн бүс нутгуудад бага насны хүүхдүүдийн дундах АВХ-ын тархалтыг эрс буурсан үр дүн үзүүлсэн. Вакцинжуулалтанд хамрагдсан хүүхдүүдийн 5-10% нь дархлааны хариу урвал багатай болон ХВВ-ийн халдварт өртөмтгий насанд хүрэгчид болон үлддэг.

Хүүхэд, өсвөр нас, насанд хүрэгчдэд халдварласан цочмог болон архаг халдвар нь бага болон дунд зэргийн халдварын тархалттай бүс нутгуудад нилээд хор хөнөөл учруулдаг. Вакцинжуулалт, урьдчилан сэргийлэх бодлогыг хэрэгжүүлэх зорилтот бүлэгт: өсвөр насныхан, гэр бүлд болон эсвэл бэлгийн хавьтагч нь HBsAg эерэг, ХВВ-ийн халдвар авах эрсдэлтэй хүмүүс, тухайлбал мансууруулах бодис хэрэглэгч, ижил хүйстэн эрэгтэйчүүд, бэлгийн олон хавьтагчтай хүмүүс орно.

3.8. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ

ХВВ-ийн халдвараас вакцинжуулалт хийснээр сэргийлж болох ч, АВХ нь давшингуйрах өндөр эрсдэлд байгаа хүмүүсийг нас баралтаас сэргийлэхийн тулд эмчлэх нь чухал юм. Өнгөрсөн 30-аад жилд эхлээд энгийн интерферон эмчилгээ, дараагаар нь пег-интерферон (PEG-IFN), саяхнаас нуклеоз(т)идын аналогууд (NAs) гарч ирснээр эмчилгээний үр дүн сайжирсаар байна. Одоогоор вирүсийн эсрэг 7 эм (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтриситабин, стандарт болон пег-интерферон) өндөр орлоготой орнуудад АВХ-ийн эмчилгээнд зориулагдан баталгаажаад байгаа ба циррозын явцыг удаашруулах, элэгний эсийн хавдрын тохиолдлыг бууруулах, амьдралын хугацааг нэмэгдүүлсэн зэрэг үр дүн үзүүлсэн (Хүснэгт 3.2).

ХВВ-ийн полимеразад бүх НА үйлчлэх боловч тэдгээрийн механизм харилцан адилгүй байдаг; адефовир нь эргэх транскрипцийн эхлэлийг саатуулагч; ламивудин, эмтриситабин, тенофовир нь вирүсийн ДНХ-ийн (-) гинжний нийлэгжлийг саатуулагч; ба энтекавир ХВВ-ийн репликацийн 3 чухал шатыг саатуулдаг. Эдгээрийн олон янзын үйлчлэх механизмаас гадна, тэдгээрийн фармакокинетик, дарангуйлах багтаамж, тэсвэржилттэй болох төлөв нь мөн харилцан адилгүй байдаг (40). НА-ууд нь ХВВ-ийн репликацийг үр нөлөөтэй саатуулдагч ховор тохиолдолд бүрэн эмчилдэг ба HBsAg арилах нь ховор юм. Иймээс, одоо үед, урт хугацааны (амьдралын турш) НА эмчилгээ ихэнхи тохиолдолд шаардлагатай байна.

НА эмчилгээний интерфероноос илүү давуу тал нь гаж нөлөө багатай болон өдөрт нэг шахмалыг амаар уух юм. Интерферон эмчилгээний НА эмчилгээнээс ялгарах давуу тал нь дасал болдоггүй, HBeAg болон HBsAg-ны усталт өндөр хувьтай байдаг. Гэхдээ интерферон эмчилгээний сул тал нь эмчлүүлсэн хүмүүсийн 50-иас бага хувь нь хариу урвал өгдөг, өндөр үнэтэй, судсаар тарьдаг, гаж нөлөө ихтэй зэргээс шалтгаалан ихэнх хүмүүс ялангуяа бага орлоготой орнуудад хэрэглэхээс зайлсхийдэг. ИФН эмчилгээний харьцангуй болон үнэмлэхүй хэд хэдэн эсрэг заалтууд байдаг: ээнэгшлээ алдсан цирроз, дэлүүний үйл ажиллагаа хэт идэвхжил, бамбай булчирхайн эмгэг, аутоиммуний өвчин, титэм судасны артерийн хүндэрсэн эмгэг, бөөрний трансплант эмгэг, жирэмсний үе, таталт, сэтгэцийн өвчин, тодорхой эмэнд дагалдах заавартай зөрчилдөх, нүдний торлогийн эмгэг, ялтсан эсийн тоо цөөрөх, цагаан эсийн тоо цөөрөх зэрэгт эсрэг заалттай. Мөн ИФН эмчилгээг 1 хүртэл насны нярай болон жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд хориглох заалттай.

Хэд хэдэн олон улсын байгууллагууд АВХ-ын эмчилгээний удирдамжийг боловруулсан боловч (39-41), эмчилгээний тогтсон хугацаа дээр одоог хүртэл маргаантай байна. Ерөнхийдөө эмчилгээ нь АВХ болон дунд эсвэл хүнд элэгний үрэвсэлтэй, мөн фиброз болон вирүсийн репликаци өндөртэй, өвчлөл нь элэгний хавдар, хатуурал руу шилжих өндөр эрсдэлд бүхий хүмүүс рүү чиглэдэг. Дунд зэргийн үрэвсэл, эсвэл фиброзтой хүмүүсийн эмчилгээний үр дүн нь тодорхой бус байдаг. Хэрвээ ХВВ-ийн репликаци нь саатуулагдаж байвал архаг элэгний үрэвслийн бууралттай холбоотой цирроз болон элэгний хавдар үүсэх эрсдэлийг багасгадагч, насан туршдаа эмчлүүлэх шаардлагатай байдаг. ХВВ-ийн шалтгаант түүдгэнцэрийн үрэвсэл, полиартритын зангилаат өвчнүүд нь мөн эмчилгээнд эерэг урвал үзүүлдэг.

Шинэ эмчилгээний бодлого: Тенофовир алафенамид фумарат (TAF) нь уухаар хэрэглэдэг, эх нуклеотидын дамжуулалтыг идэвхжүүлдэг, тенофовирын идэвхгүй хэлбэр бөгөөд түүний идэвхтэй дифосфатын метаболит нь лимфоид эсүүд, элэгний эсүүд рүү очдог ба ингэснээр тенофовирын тунг багасгах боломжийг олгож хоруу чанарыг бууруулдаг (42, 43). TAF нь одоо явагдаж буй клиникийн туршилтаар шалгагдаж байгаа юм. Мөн бүх репликацийн хэлбэр, түүнчлэн ковалентаар холбогдсон цагираг ДНХ-г (cccDNA) устгаж ХВВ-г эмчлэх шинэ эмийг гаргаж авах судалгаанууд хийгдэж байна. Ерөнхийдөө вирүсийн эсрэг эмчилгээний стратегит халдварласан эсүүд рүү шууд чиглэсэн эмчилгээ, мөн дархлааны шинэ эмчилгээний бодлого болох ХВВ-өвөрмөц дархлааны хариу урвалыг нэмэгдүүлэх, эсвэл элэгний эсийн төрөлх дархлааг идэвхжүүлэх зэрэг багтдаг. Одоогоор судлагдаж буй шинэ молекулуудад элэгний эс рүү нэвтрэлтийг саатуулагч, богино сатааруулагч РНХ (siRNA), капсидыг саатуулагчид орж байна (45).

Хепатитын тусламж үйлчилгээ болон менежментийн тухай 2016 онд гаргахаар төлөвлөсөн удирдамжинд бага болон дунд орлоготой орнуудад тархсан хүндэрсэн болон ээнэгшлээ алдсан элэгний өвчний менежментэд зориулсан зөвлөмжийг багтаах болно.

Хүснэгт 3.2 *ХВВ-ийн халдварт үйлчлэх вирүсийн эсрэг идэвхтэй эмүүд (үйлчлэх чадал болон тэсвэржилтийн саатуулагч болох дарааллаар)*

Вирүсийн эсрэг эм	ХВВ-ийн эсрэг үйлчлэх чадвар	Даслын саад	ХДХВ-ийн эсрэг үйлчлэл	Үнэ
Интерферон	Дунд зэрэг	Хамаарахгүй	Дунд зэрэг	Өндөр
Тенофовир	Өндөр	Өндөр	Өндөр	Хямд (Хонконг болон зарим Азийн оронд өндөр)
Энтекавир	Өндөр	Өндөр	Сул	Өндөр
Эмтрицитабин	Дунд зэрэг	Бага	Өндөр	Бага
Телбивудин	Өндөр	Бага	Тодорхой бус	Өндөр
Ламивудин	Дундаас-дээш	Бага	Өндөр	Хямд
Адефовир	Сул	Дунд зэрэг	10 мг тун дээр идэвхгүй	Өндөр

3.9. Хүн амын тусгай бүлэг

ХДХВ, ХДВ, ХСВ, сүрьеэгийн хавсарсан халдвар (Бүлэг 11.1 Хүн амын тусгай бүлэгт зориулсан менежментийн бодлого: Хавсарсан халдварууд бүлгийг мөн харах)

ХВВ, ХДХВ, ХСВ, ХДВ-ийн халдварууд дамжих зам нь ойролцоо юм. Ерөнхийдөө эдгээр вирүстэй давхар, эсвэл дараалсан халдвар илүү хүндрэн даамжирч улмаар элэгний өвчин болон цирроз, элэгний хавдар, нас баралтын тохиолдол өндөр байдаг.

ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвар (Бүлэг 11.1.1: ХВВ/ХДХВ хавсарсан халдвар бүлгийг мөн харах)

ХДХВ-ийн ко буюу давхар халдвар нь ХВВ-ийн эмнэлзүйн явцын бараг бүх үе шатанд нөлөөлдгийг Барууны когорт судалгааны үр дүн харуулжээ. Гарах үр дагаварт, ХВВ-ийн цочмог халдварын дараах архагших хувь өндөр, ХВВ-ийн репликацийн түвшин болон дахин идэвхжилтийн үзүүлэлт өндөр, өөрөө аяндаа эдгэрч устах тохиолдол бага, нууц буюу occult ХВВ-ийн (HBsAg илрэхгүй ч, ХВВ-ДНХ эерэг илрэх) хувь ихтэй, цирроз болон элэгний хавдрын явц илүү хурдан, элэгний шалтгаант нас баралт ихтэй, мөн ХДХВ-ийн халдваргүй хүнтэй харьцуулахад эмчилгээнд үзүүлэх хариу урвал муу байх зэрэг орно (46-50). Барууны когорт судалгаанд, ХДХВ-тэй хамааралтай нас баралтын шалтгаан нь ретровирүсийн эсрэг эмчилгээ (ART) хийж эхэлсэнтэй холбоотой буурсан ч элэгний өвчин нь ХДХВ-ээр халдварласан хүмүүст хепатитын В эсвэл С вирүсийн хавсарсан халдвараас хамааран үхэлд хүргэгч гол шалтгаан болж байна (51-54). Өмнөх судалгаануудаар ХДХВ-ийн өвчний явцад ХВВ-ын үзүүлэх мэдэгдэхүйц нөлөөг нотлоогүй ч, саяхны урт хугацааны когорт судалгаанууд нь ХВВ-ийн хавсарсан халдвар нь ДОХ-той холбоотой өвчний явц болон нас баралтын бүх шалтгааныг нэмэгдүүлэхэд хүргэдэг болохыг тогтоосон байна (57, 58).

Дэлхий нийтэд ХДХВ-ийн халдвартай 34 сая хүний 5-15% нь АВХ-ын хавсарсан халдвартай гэж тооцогддог бөгөөд энэхүү давхар халдвараас үүдсэн хор хөнөөл нь бага болон дунд орлоготой орнуудад, ялангуяа Зүүн Өмнөд Ази, Африкийн Сахарын орчим их юм. ХВВ-ийн тархалт өндөртэй орнуудад (>5%), тухайлбал Африк болон Азид, халдварыг ихэвчлэн перинаталь замаар эсвэл, хүүхэд насны эрт үед авдаг ба ихэнх тохиолдолд ХДХВ-ийн халдвараас өмнө халдсан байдаг. Энэ тохиолдлуудад, ХДХВ-ээр халдварласан хүмүүсийн дундах АВХ-ын тархалт нь нийт хүн амын дунд ажиглагдсан тоотой ойролцоо байдаг. Харин үүний эсрэгээр, ХВВ-ийн тархалт багатай (<2%) орнууд болох Европ, АНУ, Австрали зэрэг орнуудад ХВВ-ийн халдвар нь насанд хүрэгчдэд голдуу бэлгийн замаар, судсаар мансууруулах бодис хэрэглэснээс мөн эмнэлэгээр дамжин халдварласан байдаг.

ХВВ/ХДВ-ийн ко халдвар (Бүлэг 11.1.2: ХВВ/ХДВ-ийн хавсарсан халдвар бүлгийг харах)

Хепатитын Д вирүс (ХДВ) нь халдварлахдаа ХВВ-г шаарддаг, жижиг, согогтой РНХ агуулсан вирүс юм (63, 64). ХДВ-ын халдварлах зам нь ХВВ-тэй ижил боловч босоо халдвар дамжилт ховор тохиолддог (63, 64). Дэлхийн хэмжээнд HBsAg эерэг хүмүүсийн 5% буюу ойролцоогоор 15 сая хүн ХДВ-ийн давхар халдвар авч, дэлхийн бүх оронд тархсан байна (63, 64). Өндөр тархалттай бүс нутагт, Газар дундын тэнгисийн орнууд, Дундад Ази (Голфийн улс, Саудын Араб, Турк), Пакистан (65-67), Төв болон хойд Ази, Япон, Тайвань, Гренландын, Африкийн зарим бүс (ихэвчлэн Зүүн, Баруун Африк), Амазоны сав газар болон Номхон далайн зарим хэсгүүд ордог. Тархалт багатай бүс нутагт Хойд Америк, Европын хойд хэсэг, Зүүн Африк, Азийн зүүн хэсэг ордог. ХВВ-ийн эсрэг вакцинжуулалт нь цочмог ХДВ-ийн хавсарсан халдвараас урьдчилан сэргийлдэг ба хүүхдүүдэд хепатитын В вирүсийн дархлаажуулалтын өргөжүүлсэн хөтөлбөр нь дэлхийн хэмжээнд хепатитын Д вирүсийн тохиолдлыг бууруулсан. Гэвч зарим нутагт, мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчдийн дунд эсвэл ХДВ-ийн тархалт өндөртэй орны хүмүүсийн цагаачлалтай холбоотой халдвар нэмэгдэх байдал ажиглагдаж байна (68-71). Фульминант ХДВ-ийн гэнэтийн, нас баралтын хувь өндөртэй тохиолдлууд мөн олон оронд тэмдэглэгдсэн байдаг.

Хүндэрсэн эсвэл фульминант хепатит нь ХВВ-ийн дан халдвартай харьцуулахад ХВВ/ХДВ хавсарсан халдварын үед илүү давтамжтай ажиглагддаг (64, 72-74). ХДВ-ийн хоёр гол төрөл ажиглагдсан. Цочмог хавсарсан халдварын үед ХВВ, ХДВ нь зэрэг халдварлан, дундаас хүндэвтэр, мөн фульминант хепатитыг үүсгэдэг. Ихэнхдээ бүрэн эдгэрэх ба архагших нь ховор. (ойролцоогоор 2%) (73). Дараалсан халдварын үед, АВХ-тэй хүн ХДВ-ийн халдвар нэмж аван, илүү хүнд эмнэлзүйн шинж болон, хүүхдүүд (76, 77), мөн бүх насныханд (74, 76) бараг арван жилийн өмнөөс элэгний хүндрэлийн тохиолдлууд ажиглагддаг циррозын явцыг түргэсгэдэг (78).

ХВВ/ХСВ-ын ко халдвар (Бүлэг 11.1.3: ХВВ/ХСВ-ын хавсарсан халдвар бүлгийг харах)

ХСВ-ийн хавсарсан халдвар нь ХВВ нутагшмал орнууд болох Ази, Африкийн Сахарын орчим, Өмнөд Америкт түгээмэл тохиолддог. Зарим хүн амын дунд, ялангуяа мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчид, ХСВ-ийн халдвартай хүмүүсийн 25 хүртэлх хувь нь ХВВ-ын хавсарсан халдвартай байдаг (79-81). Хавсарсан халдвартай хүмүүс нь илүү хүнд хэлбэрийн болон бага насанд нь элэгний хавдар үүсэх өндөр эрсдэлд байдаг (83, 84). ХСВ-ийн халдварын менежментийн тухай асуудал нь 2014 оны ДЭМБ-ын хепатитын С вирүсийн халдварыг эрт илрүүлэх, оношлох, эмчлэх удирдамжинд нарийвлан тусгагдсан байгаа (85).

ХВВ/сүрьеэгийн ко халдвар (Бүлэг 11.1.4: ХВВ/сүрьеэгийн давхар халдвар бүлгийг харах)

Хүүхдүүд болон өсвөр насныхан (Бүлэг 11.5: Хүүхдүүд болон өсвөр насныхан бүлгийг харах)

Хүүхдүүд нь ихэвчлэн дархлаа-толерант үед байдаг учраас АВХ нь ерөнхийдөө хүүхдүүдэд аюул багатай, шинж тэмдэггүй байдаг. Гистологийн зэрэглэл багатай хүүхдүүд ихэвчлэн эмчилгээ хийх бүлэгт хамаардаггүй, учир нь өвчин шууд давшингуйрах эрсдэл хавьгүй бага, эмчилгээнд үзүүлэх үр дүн бага, урт хугацааны аюулгүй байдал болон эмэнд дасал болох эрсдэлийг харгалзан үздэг. Гэхдээ хүндэрсэн үхжилт үрэвсэл, эсвэл циррозтой хүүхдүүдэд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх шаардлагатай. Интерферон, ламивудин, адефовирын хүүхдэд хэрэглэх аюулгүй байдал болон үр нөлөөг үнэлэхэд насанд хүрэгчдэд үзүүлсэн хариу үр дүнтэй ойролцоо үр дүн гарсан байна (86-89). АНУ-ын Хоол Хүнс ба Эмийн Агентлаг нь ХВВ-ийн эмчилгээнд тенофовирыг өсвөр насныхан болон 12-оос дээш насны хүүхдүүдэд, энтекавирыг 2-оос дээш насны хүүхдүүдэд хэрэглэж болохоор баталсан байна.

Бусад хүн ам (Бүлэг 11: Хүн амын тусгай бүлэгт зориулсан менежментийн бодлого бүлгийг харах)

Үүнд жирэмсэн эмэгтэйчүүд *(Бүлэг 11.6)*, мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчид *(Бүлэг 11.7)*, диализ ба бөөрний трансплант хүлээн авагчид *(Бүлэг 11.8)*, эрүүл мэндийн ажилтнууд *(Бүлэг 11.9)* болон уугуул иргэд багтана *(Бүлэг 11.10)*.

4. ЗӨВЛӨМЖ : ХЯНАЛТЫН ЭХЭНД БОЛОН ТУРШИД ЭЛЭГНИЙ ӨВЧНИЙ ҮЕ ШАТЫГ ИНВАЗИВ БУС АРГААР ҮНЭЛЭХ

Зөвлөмж

Нөөц хязгаарлагдмал орнуудад инвазив бус шинжилгээгээр (ИБШ) циррозыг илрүүлэхэд APRI (аспартат аминотрансфераза [АсАТ]–ялтсын харьцаа) оноог хэрэглэхийг (насанд хүрэгчдэд APRI оноо>2) зөвлөдөг. Төлбөрийн боломжтой болон багаж төхөөрөмж байгаа газруудад транзиентэластографи (Фиброскан), фиботестийг хэрэглэх нь илүү тохиромжтой юм. (Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)

4.1. Үндэслэл

АВХ-тай хүний элэгний өвчлөлийн хамрах хүрээ бага зэргийн сорвижлоос хатуурал болон элэгний эсийн хавдар хүртэл хэлбэлзэж байдаг. Ээнэгшилтэй цирроз нь аяндаа даамжирч ээнэгшлээ алдах ба үүний улмаас хэвлийд шингэн хурах, бактерийн перитонит, улаан хоолойн варикоз болон цус алдалт, элэгний энцефалопати, сепсис, бөөрний дутагдал зэрэг амь насанд аюултай хүндрэлүүд үүсдэг. Циррозтой хүмүүс түүний дотроос эмнэлзүйн хувьд ээнэгшлээ алдсан хүмүүст цаашид өвчний хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх зорилгоор нэн түрүүнд вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэх шаардлагатай. Ээнэгшлээ алдсан циррозыг эмнэлзүйн тодорхой шинж тэмдэг дээр тулгуурлан оношийг тавьдаг бол ээнэгшилтэй циррозын үед тодорхой шинж тэмдэг байдаггүй. Цирроз болон эмчилгээ шаардлагатай даамжирсан АВХ-тэй хүнийг ерөнхийдөө эмнэлзүйн шинж болон (элэг, дэлүү томорсон) аминотрансферазын харьцаа, түвшин бусад холбогдох шинжилгээнүүд жишээлбэл, альбумин, ялтас эсийн хэмжээ, ХВВ-ДНХ вирүсийн ачаалал үзэх, элэгний биопси, ИБШ болон элэгний дүрс оношлогоо, фиброз болон элэгний үхжилт үрэвслийн зэргийг тодорхойлсноор үнэлдэг.

Элэгний биопси: Элэгний биопси нь элэгний өвчний үе шат, фиброзыг үнэлэх алтан стандарт гэж үздэг боловч өргөн хэрэглэгддэггүй хязгаарлагдмал байдаг. Учир нь өндөр үнэтэй, өвчтөнд тааламжгүй, хатгалт хийдэг, дээж авахдаа алдаа гарах эрсдэл хүндрэлтэй мөн гистолог шинжээч харж тайлбарлах хэрэгтэй болдог. Хэд хэдэн элэгний биопси үнэлгээний системийг хэрэглэж байгаагаас METAVIR систем (Хүснэгт 4.1), Knodell болон Ishak оноо(1) нь хамгийн их ашиглагддаг.

Хүснэгт 4.1 *Элэгний биопси METAVIR үнэлгээний систем*
Инвазив бус шинжилгээ (NITs): Цус, ийлдэсний индекс (APRI, FIB-4 болон Фиботест) хэт авиан

METAVIR үе шат	F0	F1	F2	F3	F4
Тодорхойлолт	Фиброзгүй	Септгүй портал фиброз	Септтай портал фиброз	Олон септтэй Циррозгүй	Цирроз

зарчим дээр (транзиентэластографи [Фиброскан]) (Хүснэгт 4.2) тулгуурласан хэд хэдэн инвазив бус фиброзын шинжилгээ нь одоо элэгний фиброзын үе шатыг дүгнэх боломжтой болсноор элэгний өвчтэй хүмүүсийн элэгний биопси хийх шаардлагыг бууруулсан. Хязгаарлагдсан ашигтай тохиргоотой үнэн зөв баталгаажсан NITs ашиглах нь АВХ-ийн вирүсийн эсрэг эмчилгээг оновчтой зөв сонгоход тусалдаг. Цусны шинжилгээнүүд APRI болон FIB-4 оноо нь фиброзыг илтгэдэг боловч АлАТ, АсАТ, ялтсын тоо зэрэг нь шууд бус фиброзын маркерууд юм. Бага болон дунд орлоготой орнуудад энэ нь илүү хялбар бөгөөд зардал бага тайлбарлахад нарийн мэргэжилийн хүн байх шаардлагагүй, амбулоторийн нөхцөлд хийж болдог. Бусад ийлдсийн шинжилгээ жишээлбэл, Фиботест нь зөвхөн батлагдсан лабораторид хийгдэх бөгөөд тодорхой чанарын стандартыг хангасан байх ёстой тул илүү үнэтэй, шууд хэрэглэх нь бага байдаг. Бүх шинжилгээнүүд нь цирроз, фиброзын бүх үе шатыг тодорхойлж чаддаггүй. Жишээлбэл APRI фиброз болон хатуурал оношлоход аль алинд чухал ач холбогдолтой байхад FIB-4 нь циррозын оношлогоонд илүүтэй хэрэглэгддэг юм. Эдгээр фиброзын маркерууд нь өвөрмөц чанар өндөр

боловч мэдрэг чанар багатай тул даамжирч байгаа фиброз, циррозтой олон хүмүүсийг алдаж явуулах магадлал өндөртэй.

Сүүлийн үед хэт авиан шинжилгээнд суурилсан элэгний хатуурал үнэлэх шинэ техник хөгжсөн. Ийм технолгийн нэг нь Фиброскaнаар (Эхосенс, Парис) хийгддэг транзиент эластограф шинжилгээ хамгийн өргөнөөр үнэлэгдсэн (Зураг 4.2). Энэ инвазив бус арга нь амбулоторийн болон олон нийтийн газар хийж болох бөгөөд 10 минут хүрэхгүй хариу нь гардаг эрүүл мэндийн ажилтан амархан хэрэглэж сурдаг. Транзент эластографийн хэрэглээ хязгаарлагдмал байдаг учир нь тоног төхөөрөмжийн өртөг өндөр, урьдчилан сэргийлэх болон засварын үйлчилгээнд (тогтмол үйлчилгээ /давтан тохируулга) бэлтгэгдсэн оператор шаардлагатай, фиброзын тодорхой үе шатанд нь өргөн баталгаажуулсан захын утга дутмаг зэрэг орно. Бусад эластографийн аргад 2Д дууны цацрагийн хүчний импульс дүрслэл (ARFI, acoustic radiation force impulse imaging) болон шилжилтийн долгионы эластограф (shear-wave elastography) ордог. ARFI болон шилжилтийн долгионы эластограф нь зарчмын хувьд транзиент эластографтай ижилхэн, хэт авиан дүрслэлийн машинд оруулсан байдаг. Гэсэн хэдий ч тэдгээр нь фиброскaнаас илүү операторын сургалт, туршлага шаарддаг.

Хүснэгт 4.2 *Элэгний фиброзын үе шатыг үнэлэх сонгомол инвазив бус сорилууд*
АлАТ аланин аминотрансфераза, APRI АсАТ-ялтас эсийн тооны харьцаа, АсАТ аспартат аминотрансфераза

Шинжилгээ	Бүрэлдэхүүн	Фиброзын үе шат, үнэлгээ	Шаардагдах зүйлс	Үнэ
APRI	АсАТ, ялтаст эс	≥F2, F4 (цирроз)	Энгийн ийлдэс судлалын болон цусны шинжилгээнүүд	+
FIB4	Нас, АлАТ, АсАТ, ялтас эс	≥F3	Энгийн ийлдэс судлалын болон цусны шинжилгээнүүд	+
Фибротест	ГГТ, гаптолобин, билирубин, аппопротейн, альфа 2 макроглобулин	≥F2, ≥F3, F4 (цирроз)	Тусгай шинжилгээ Шинжилгээнүүд нь зөвхөн заагдсан лабориториудад хийгдэнэ.	++
Фиброскан	Транзиент эластографи	≥F2, ≥F3, F4 (цирроз)	Зориулагдсан тоног төхөөрөмж	+++

Зураг 4.1 *APRI болон FIB4 томьёонууд*

APRI = * (АсАТ/ХХД) x 100) / ялтас эсийн тоо (10^9/L)
FIB-4 = (нас (жил) x АсАТ (IU/L)) / (ялтас эсийн тоо (10^9/L x [АлАТ (IU/L)$^{1/2}$])

APRI-г тооцоход шинжилгээ хийсэн лабораторийн АсАТ хэвийн хэмжээний дээд түвшинг (ХХД) хэрэглэнэ. Жишээ нь: АсАт 82U/L (шинжилгээ хийсэн лабораторийн АсАт ХХД 40U/L) ба ялтас эсин тоо 90x10^9/L бол APRI нь (82/40)x100/90=2.28. Энэ тоо нь 2-оос их буюу цирроз байгааг илтгэж байна. Дараах хаягаас онооны тооцоолуурыг хэрэглэж болно: *http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri, and for FIB-4 at http://www.hepatitisc.uw.edu/page/ clinical-calculators/b-4*

Зураг 4.2 *Транзиент эластографийн үйл ажиллагаа (Фиброскан)*

Эх сурвалж: http://www.myliverexam.com/en/lexamen-fibroscan.html

4.2. Нотлох баримтын хураангуй

Асуулт: Нотлох баримтыг нэгтгэж анализ *(Вэб Хавсралт 2: SR4-г үзнэ үү)* хийх гол зорилго нь АВХ-тай хүмүүст хатуурлыг оношлоход ИБШ олон аргыг (APRI, FIB-4, Фибротест болон транзиент эластографи [Фиброскан]) алтан стандарт болох элэгний биопсийн оношлогооны үр дүн, үнэн зөв байдлыг харьцуулах явдал юм. METAVIR систем дээр тулгуурлан сорвижил (≥F2 үе шат), хатуурлыг (F4 үе шат) илрүүлэх захын оноог тодорхойлсон индекс шинжилгээг ашиглан инвазив бус шинжилгээний үр дүнг ИБШ аргын эерэг, сөрөг таамаглал утга, мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг гаргадаг. Хатуурал байгаа эсэхийг үнэлэх нь вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлүүлэх нэн чухал шалгуур юм.

Мэдэгдэхүйц сорвижил, хатуурлыг илрүүлэх инвазив бус шинжилгээний зааг утгууд

Элэгний сорвижлын тодорхой үе шатанд янз бүрийн инвазив бус шинжилгээний аргын захын утга илүү тохиромжтой болохыг (APRI болон FIB-4-ийн хувьд) баталсан. APRI болон FIB-4-ийн 2 захын утгыг ашиглаж фиброзыг илүү сайн оношилдог бол нэг захын утга нь мэдрэг, өвөрмөц чанар бага оновчтой бус юм. Өвөрмөц өндөр захын утгыг (өөрөөр хэлбэл, цөөн тооны хуурамч-эерэг үр дүн) ашиглаж фиброзтой хүнийг оношилдог(тухайн үеэс [≥F2] илүү их буюу тэнцүү гэх мэт) мөн их мэдрэг бага захын утгаар (өөрөөр хэлбэл, цөөн тооны хуурамч сөрөг үр дүн) фиброзын тодорхой үе шатанд байгаа үгүйг оношилдог. Зарим хүмүүст шинжилгээний үр дүнгийн утга тодорхойлогдохгүй байдаг (өөрөөр хэлбэл, тэдний захын утга нь бага, их утгын хооронд байдаг) тул дахин шинжилгээ өгөх шаардлагатай. Транзиент эластографын шинжилгээний утга 0-75 кПа хооронд байдаг гэвч фиброзын өвөрмөц үе шатанд захын утга нь тогтсон тогтмол биш болох нь батлагдсан ба үүнд захын нэг утгыг ашигладаг. Хүснэгт 4.3-т APRI, FIB-4, Фибротест тогтсон өндөр, бага захын утгуудыг, илэрхий фиброз, (≥F2) циррозыг (F4) оношлох транзиент эластографи (Фиброскан) нь хамгийн түгээмэл захын утгуудыг харуулж байна.

Хүснэгт 4.3 *Мэдэгдэхүйц фиброз мөн циррозыг илрүүлэх инвазив бус шинжилгээний зааг утга.*

	APRI доод утга	APRI дээд утга	FIB 4	Фибротест	Транзиент эластографи (фиброскан)[a]
Цирроз (METAVIR F4)	1.0	2.0	--	0.32-0.48	>11–14 кПа
Илэрхий фиброз (METAVIR ≥F2)	0.5	1.5	1.45 (бага) 3.25 (их)	0.58-0.75	>7–8.5 кПа

кПа килопаскал

[a]Фиброскан фиброзын үе шатанд тогтсон зааг утга байхгүй. Энэ хүснэгт АХВ үед фиброзын F4, F2 үе шатанд хамгийн өргөн хэрэглэдэг зааг утгуудыг харуулсан. Дундаж зааг утга 12.5кПа-г хэрэглэж бусад гол хязгаарлах хүчин зүйлсийг бодолцож үзсэний дараа циррозыг оношлох, эмчилгээний шийдвэр гаргахад хэрэглэж болно.

METAVIR-н үе шат (F2–F4) бүр болон янз бүрийн инвазив бус шинжилгээний (APRI, FIB-4, Фибротест болон Фиброскан) их, бага зааг утгууд нь оношлогооны үр дүнг дүгнэх үүднээс тусдаа мета-судалгаа хийсэн. Нийт 79 судалгааны өгөгдлийн сантай (2–80) үүнд Зүүн Өмнөд Азиас 38, Африкийн суб-Сахараас 2, бусад улс газар зүйн бүсээс үлдсэн судалгааг *(Вэб Хавсралт 2: SR4-г үзнэ үү)* авсан. Эдгээрээс ХВВ/ДОХ-ын давхар халдвартай хүний 2 судалгаа (44, 80), 1 хүүхдийн судалгаа (61) байсан ба харин өсвөр насныхан, жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн судалгаа байгаагүй. Судалгааны хүн амын сонгон шалгаруулалт нь хазайлттай, шинжилгээний захын утгуудын урьдчилсан утгууд байхгүй зэргээс нотлох баримтын чанар сул гарсан.

Инвазив бус шинжилгээний оношилгооны үр дүн, нарийвчлал

Хүснэгт 4.4 илэрхий фиброз (≥F2 үе шат), циррозыг (F4 үе) илрүүлэх APRI, фибротест, эластографийн (Фиброскан) эерэг, сөрөг, өвөрмөц, мэдрэг урьдчилсан утгуудыг нэгтгэн харуулсан. Бүх инвазив бус шинжилгээний нэмэлт мэдээлэл вэб хавсралт 2: SR4-т FIB-4 (F4 оношилгоонд ашигладаггүй) болон фибротест багтсан. Циррозыг (F4) оношлоход фиброскан (86%), фибротест (88%) нь ойролцоо мэдрэг чанартай байсан ба APRI–ийн дээд, доод зааг утгуудаас (тус тус 65%, 35%) илүү мэдрэг байв. Фиброскан (87%), APRI–ийн дээд захын утга (89%) өвөрмөц чанар ойролцоо харин фибротестээс (73%) илүү өвөрмөц чанартай. Элэгний циррозын инвазив бус шинжилгээний эерэг, сөрөг урьдчилсан утга, жинхэнэ эерэг, жинхэнэ сөрөг, хуурамч эерэг, хуурамч сөрөг үр дүнгийн тоогоор үнэлдэг (Хүснэгт 4.4, 4.5). Энэ анализд зөвхөн APRI болон фиброскaныг сонгосон ба FIB-4-г циррозын оношлогоонд хэрэглэдэггүй бол фибротест циррозын оношлогоонд фиброскaнаас бага нарийвчлалтай. Үнэлгээний хүрээн дэх хүн амын дундах фиброз, циррозын тархалт нь практикт эдгээр шинжилгээний урьдчилсан гол тодорхойлогч юм. Фиброзын дундаж F2-F4 үе шат хамрагдсан тархалтын судалгаанд: F4 17% (12-25%) болон ≥F2 49% (34-62%) байсан ба эдгээр нь янз бүрийн эмнэлзүй, лабороторийн үзүүлэлт, заалтаар элэгний биопси хийлгэсэн сонгогдсон хүн ам дээр суурилсан. Эмнэлгийн орчин болон орон нутгийн түвшин дэх жинхэнэ тархалт бага байна. Хүснэгт 4.5 нь 1000 хүнд APRI (дээд, доод эсвэл нийлсэн зааг утгууд), фиброскан ашиглан цирроз (F4) илрүүлэх жинхэнэ эерэг болон сөрөг, хуурамч эерэг болон сөрөг тоог харуулж байна, тархалт 10% гэж үзсэн. Эерэг урьдчилсан утга (ЭУУ) нь бүх инвазив бус шинжилгээнээс бага (50%-аас бага) байсан ч фиброскaны эерэг урьдчилсан утга (42%) нь APRI-н дээд, доод зааг утгын (26% ба 22%) (Хүснэгт 4.4) аль нэгийг ашигласнаас их гарсан. APRI-н доод зааг утга ашиглах нь дээд зааг утгаас илүү өндөр мэдрэг байдаг хэдий ч үүний үр дүн нь дээд зааг утгын хариутай харьцуулахад илүү олон хуурамч эерэг хариу гардаг (Хүснэгт 4.5) (225 харьцуулахад 1000 хүний шинжилгээнд 99). Ерөнхийдөө APRI-н нийлсэн зааг утгуудыг ашигласан шинжилгээ болон фиброскан хийсэн хүмүүсийн шинжилгээний хоорондын хуурамч эерэг, хуурамч сөрөг тоонууд ямарч ялгаагүй байж болох юм.

Фиброзын бусад үе шатууд
Фиброзын ≥F2 үе шатны оношлогоонд мэдрэг чанар APRI (доод зааг утга) 78%, фибротест 68%, транзиент эластограф 78%, өвөрмөц чанар APRI (дээд зааг утга) 92%, фибротест 92%, Эластографи 82% тус тус байна. ≥F2 болон ≥F3 үе шатны оношлогоонд фибротест, фибросканы хооронд нарийвчилсан ямарч ялгаа байдаггүй. ≥F2 үе шатны оношлогоонд APRI-н доод зааг утга нь адилхан мэдрэг ба APRI-н дээд зааг утга фибросканаас хамаагүй илүү өвөрмөц байсан юм. Ерөнхийдөө үндэс угсааны талаар инвазив бус шинжилгээгээр дүгнэхэд оношлогооны ямарч ялгаа гараагүй (Зүүн- Өмнөд Азийг бусад үндэстэнтэй харьцуулахад) гэхдээ зөвхөн 1 судалгаа Африкийн дэд Сахарт хийгдсэн байдаг ба Латин Америкт ямарч судалгаа хийгдээгүй.

Хүснэгт 4.4 *Илэрхий фиброз (≥F2), цирроз илрүүлэх транзиент эластографи болон фибротест, APRI–н өвөрмөц, мэдрэг, эерэг, сөрөг урьдчилсан утгууд.*
≥F2 шатанд 49%, F4 10% тархалтанд үндэслэн тооцоолсон эерэг, сөрөг урьдчилсан утгууд

		APRI (доод зааг)	APRI (дээд зааг)	Фибротест	Эластографи (Фиброскан)
Цирроз (METAVIR F4)	Мэдрэг чанар (%) (95% CI)	65 (55–73)	35 (22–49)	88 (78–94)	86 (81–90)
	Өвөрмөц чанар (%) (95% CI)	75 (70–80)	89 (81–94)	73 (66–79)	87 (83–90)
	Эерэг урьдчилсан утга (%) (95% CI)	22 (18–28)	26 (19–34)	27 (22–32)	42 (35-49)
	Сөрөг урьчилсан утга (%) (95% CI)	95 (93–97)	92 (91–94)	98 (97–99)	98 (97-99)
Илэрхий фиброз (METAVIR ≥F2)	Мэдрэг чанар (%) (95% CI)	78 (71–84)	36 (28–45)	68 (59–76)	76 (71–80)
	Өвөрмөц чанар (%) (95% CI)	60 (50–69)	92 (90–95)	84 (75–90)	82 (75–87)
	Эерэг урьчилсан утга (%) (95% CI)	57 (52–61)	75 (68–81)	74 (69–78)	74 (69–78)
	Сөрөг урьчилсан утга (%) (95% CI)	80 (76–84)	68 (65–72)	80 (76–83)	84 (80–87)

Хүснэгт 4.5 *1000 хүнд APRI (дээд, доод эсвэл нийлсэн захын утгууд), транзент эластографи (фиброскан) ашиглаж цирроз (F4) илрүүлэхэд гарсан тодорхой бус үр дүн болон жинхэнэ эерэг болон сөрөг, хуурамч эерэг болон сөрөг тоо, тархалт 10% гэж үзсэн.*

	APRI (доод зааг) ≤1 ба>1	**APRI (дээд зааг) ≤2ба>2**	**APRI нийлбэр зааг >2 ба ≤1**	**Эластографи (Фиброскан)**
Жинхэнэ эерэг	65	35	35	86
Хуурамч эерэг	225	99	99	117
Хуурамч сөрөг	35	65	35	14
Жинхэнэ сөрөг	675	801	675	783
Тодорхой бус үр дүн	NA	NA	156	NA

4.3 Зөвлөмжид зориулсан үндэслэл

Үр ашиг ба хор нөлөөний тэнцэл

Удирдамж боловсруулах баг нь нас баралт болон өвчлөлийн өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийг эрт эмчилгээнд хамруулахын тулд элэгний хатуурлыг оношлох, элэгний өвчлөлийн үе шатыг үнэлэхэд инвазив бус шинжилгээг хэрэглэхийг зөвлөж байна. Инвазив бус оношлогоо нь үнэтэй, инвазив процедур учир өвчтөнд тааламжгүй, цус алдах бага зэргийн эрсдэлтэй мөн үе шатыг зөв тайлбарлахын тулд мэргэжлийн эдийн шинжээч шаардлагатай байдаг элэгний биопси хэрэглэхээс зайлсхийх боломж олгодог. Системчилсэн үнэлгээ, баримт нотолгоо дээр тулгуурлан удирдамж боловсруулах баг бага болон дунд орлоготой орнуудад эластографи (фиброскан) (нөөц бололцоо) болон APRI нь элэгний циррозыг үнэлэхэд хамгийн хэрэгтэй шинжилгээ гэж үзсэн. Гэсэн хэдий ч энэхүү зөвлөмж нь нөхцөлт зөвлөмж юм. Эдгээр инвазив бус шинжилгээгээр циррозыг илрүүлэхэд эерэг урьдчилсан утга бага байсан ба ялангуяа APRI-ын (элэгний хатууралтай хүмүүсийн зөвхөн 1/3 илрүүлэх) хэрэглээ Африкийн суб-Сахарт маш хязгаарлагдмал буюу үнэлгээ байхгүй байна. FIB-4 санал болгож зөвлөөгүй учир нь уг маркер нь фиброзын ≥F3 шатыг илрүүлэхэд баталгаажиж боловсруулагдсан, харин циррозд хэрэглэдэггүй. Фибротест нь циррозыг оношлоход эластографаас (фиброскан) нарийвчлал багатай арилжааны шинжилгээ юм. Стандарт хэт авиан оношлогоо нь зөвхөн даамжирсан циррозыг илрүүлэх боломжтой бөгөөд их хэмжээний хуурамч сөрөг үр дүн гарна.

Инвазив бус шинжилгээнээс гарч болох хор нөлөө нь APRI онооны хуурамч сөрөг, хуурамч эерэг хариуны аль нэг дээр тулгуурлан эмчилгээний шийдвэр гаргаж болох явдал юм. Хуурамч эерэг шинжилгээний үр дүн нь өвчтөнд шаардлагагүй эмчилгээг эхлүүлэх эсвэл эмчилгээг хэт эрт эхлүүлэх, энэ нь удаан хугацааны эмчилгээний тааламжгүй байдал, эмэнд дасал үүсэх, бага боловч эмэнд хордох эрсдэл зэргээр байж болох юм. Эсрэгээрээ инвазив бус шинжилгээнд циррозтой хүн хуурамч сөрөг хариу гарснаар вирүсийн эсрэг эмчилгээ шуурхай авч чадахгүй болно гэсэн үг аль эсвэл декомпенсацид байгаа элэгний эсийн өмөнг хөгжих явцаас урьдчилан сэргийлэх боломжгүй болно.

APRI нь хязгаарлагдмал нөхцөлтэй газруудад ч бэлэн байх фиброзын 2 шууд бус маркер (АсАТ ба тромбоцитын тоо) дээр суурилдаг. APRI-ын дээд доод зааг утгын үр дүнг нийлүүлж хэрэглэх нь тохиромжтой байдаг (дээд утга нь өвөрмөц чанар өндөр [өөрөөр хэлбэл, цөөн хуурамч-эерэг үр дүн] бол доод утга нь мэдрэг чанар өндөр [өөрөөр хэлбэл, цөөн хуурамч сөрөг үр дүн]). Гэсэн хэдий ч удирдамж боловсруулах багийнхан APRI >2 нэг дээд зааг утгийг циррозтой (F4), вирүсийн эсрэг эмчилгээ шаардлагатай насанд хүрэгчдэд хэрэглэхийг харин циррозгүй хүмүүст ≤2 утгийг хэд хэдэн шалтгаанд үндэслэн зөвлөсөн.

1. Насанд хүрэгчдэд APRI оноо >2 байх нь циррозтой хүмүүсийн зөвхөн 1/3 илрүүлэх боловч энэ дээд зааг >2 утгыг ашигладаг учир нь доод зааг утгын хуурамч эерэг үр дүнгийн тоо хэт их болох юм (ойролцоогоор оношлогоонд орсон хүмүүсийн ¼).

2. APRI оноо >2 үзүүлэлтээр элэгний хатууралтай гараагүй насанд хүрсэн хүмүүс нь бусад шалгуур үзүүлэлтээр (тухайлбал АлАТ-ын түвшин тогтвортой хэвийн бус[a], түүнчлэн ХВВ репликаци явагдаж байгаа (ХВВ-ДНХ >20 000IU/mL) вирүсийн эсрэг эмчилгээ шаардлагатайг тодорхойлж болох юм. *(Бүлэг 5: Хэнийг эмчлэх болон эмчлэхгүй болох)*

3. Бага болон дунд орлоготой орнуудад нэг захын утга ашиглах нь хялбар илүү тохиромжтой юм.

Энэхүү удирдамжид циррозын клиник шинжтэй эсвэл APRI оноо >2 байх нь бага болон дунд орлоготой орнуудад насанд хүрэгчдэд вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлүүлэх гол шалгуур болж байгаа билээ. Эсрэгээрээ циррозын клиник шинж тэмдэггүй (эсвэл APRI оноо ≤2), АлАТ тогтвортой хэвийн, ХВВ-ДНХ ачаалал багатай (ХВВ-ДНХ <2000IU/mL) хүмүүст эмчилгээг хойшлуулж болох ба хяналтын үзлэгүүдээр дахин үнэлж болох юм. APRI оноо ≤2 хүмүүсээс зарим нь АлАТ тогтвортой хэвийн бус эсвэл ХВВ-ДНХ ачаалал өндөр шалгууруар эмчилгээнд хамрагдах шаардлагатай болдог. APRI оноо нь тодорхой биш (нөгөөтэйгүүр APRI оноо нь 1-2 хооронд) хүмүүсийг 1, 2 жил тутам дахин шинжилж, үнэлгээ өгч байх хэрэгтэй.

ИБШ ашиглах санууулга: Удирдамж боловсруулах багийнхан инвазив бус шинжилгээг хэрэглэхэд ашиг тус нь хор хөнөөлөөс илүү байна гэж үзсэн. Инвазив бус шинжилгээ нэвтэрснээр эмчилгээний хүртээмж нэмэгдэж элэгний биопсийн сөрөг үр дагаварын эрсдэлийг бууруулсан.

Гэсэн хэдий ч ИБШ ашиглахад хэд хэдэн маш чухал анхааруулгыг мэдэж байх хэрэгтэй юм. Ерөнхийдөө бүх ИБШ, ялангуяа APRI PPV циррозын оношлогоонд бага, ИБШ-г дангаар хэрэглэсэн үед циррозын олон тохиолдол оношлогдохгүй үлдэх юм. Иймээс ИБШ-г клиник шинж тэмдэг болон бусад лабораторийн үзүүлэлтүүдтэй (АлАТ ба ХВВ-н ДНХ-н түвшин) хамт хэрэглэж эмчилгээ хэрэгтэй хүмүүсийг тодорхойлох нь чухал юм. Хоёрдугаарт, хавсарсан өвчнүүд нь ИБШ-ний үр дүнд нөлөөлж хуурамчаар ихэсгэж багасгаж болно. Жишээлбэл архины өндөр хэрэглээ (архины хепатитын улмаас АсАТ ихсэх), хумхаа болон ХДХВ-ын халдвар (тромбоцитын тоо буурснаас) эсвэл эмийн болон уламжлалт ургамлын гаралтай бүтээгдэхүүн хэрэглэх зэрэг нь APRI оноог хуурамчаар өндөр гаргаж болох юм. Хепатитын сэдрэл, хурц хепатит, зүрхний дутагдал, сүүлд идсэн хоол зэрэг нь эластографид элэгний өндөр хатууралтай харагдах шалтгаан болж болно (81). APRI онооны оношлогооны үнэн зөв байдалд янз бүрийн өвчин яаж нөлөөлдөг талаар үнэлгээ хийгдээгүй, ялангуяа Африкийн суб-Сахарын хүмүүс эсвэл хүүхдүүдийн дунд ИБШ тэр дундаа APRI-н үнэлгээ хийгдээгүй.
Транзиент эластографийн (Фиброскан) хязгаарлагдмал талд дараах зүйлс орно: энэхүү технологи нь нэг зааг утга ашигладаг тул фиброзын бүх үе шатанд Фиброскоп өвөрмөц, мэдрэг чанарууд нь хэт өндөр тооцогдсон байж болох юм; фиброзын тодорхой үе шатанд захын утга нь тогтмол батлагдсан нэгэн ижил байдаггүй; тарган хүмүүс, баруун ховдлын дутагдалтай, дунд/хүнд үхжилт үрэвсэл, хоол ихээр хэрэглэх зэрэгт нарийвчлал багасдаг. Энэхүү оношлогоо нь жирэмсэн эмэгтэйд эсрэг заалттай, хэвлийд усжилттай үед ашиглах боломжгүй юм. Хүүхэдэд хэрэглэх мэдээлэл хязгаарлагдмал, тусгай проб хэрэглэх шаардлагатай болдог.

ХДХВ/ХВВ-ын хавсарсан халдвартай хүмүүст инвазив бус шинжилгээ хийж үнэлсэн мэдээлэл хязгаарлагдмал байгаа хэдий ч оношлогооны боломж ХВВ дан халдвартай хүмүүсийнхээс өөр байх боломж бага юм.

Давуу тал болон ач холбогдол

Удирдамж боловсруулах багийнхан бодохдоо өвчтний талаас авч үзвэл, зөвхөн цусны шинжилгээ шаарддаг тул APRI тест нь хүлээн зөвшөөрөгдөх боломжтой, нөгөөтэйгүүр тогтмол хянахад хялбар, нэмэлт бэлтгэгдсэн ажилтан байх шаардлагагүй зэрэг давуу талтай. Үүний нэгэн адил транзиент эластографи (фиброскан) нь инвазив бус арга бөгөөд амбулоторийн болон олон нийтийн газар 10 минутанд хийж болох ба эрүүл мэндийн ажилтан амархан ашиглаж сурдаг. Эластографийн хэрэглээг хязгаарладаг хүчин зүйлүүдэд тоног төхөөрөмжийн өртөг өндөр, байнгын засвар үйлчилгээ, давтан тохируулга хийх зэрэгт тусгайлан бэлтгэгдсэн оператор хэрэгтэй болон фиброзын тодорхой үе шатанд хийх өргөн хүрээтэй зааг баталгаажсан утга байхгүй зэрэг орно.

Нөөцийг ашиглах

Транзиент эластографитай харьцуулахад цусны шинжилгээн дээр суурилсан ИБШ-н үнэ хямд байдаг нь APRI-г ашиглах зөвлөмжийг гаргахад нэг гол хүчин зүйл болсон. APRI оноог тооцоход цусны шинжилгээ шаарддаг ба бага болон дунд орлоготой орнуудын эрүүл мэндийн байгуулагуудад өргөн тархсан, байнга хийх боломжтой үнэ хямд байдаг (тус бүр нь цөөн доллар). Насанд хүрэгчдийн циррозыг оношлоход ашигладаг APRI >2 дээд захын утгын үр дүн нь тайлбарлахад харьцангуй энгийн байдаг. Фибротестийн тухайд өртөг өндөр байдал нь санаа зовоох хүчин зүйл байсан. Фибротест нь патентлагдсан тест ба Францад төвлөрсөн, баталгаажуулсан лабораторид сорьцыг шинжилдэг тул өртөг өндөртэй (ойролцоогоор 73 ам.доллар/шинжилгээ) байдаг. Фиброскан, транзиент эластографийн APRI-аас ялгаатай нь машин худалдаж авах, үйл ажиллагаа, засвар үйлчилгээний (тогтмол үйлчилгээ/ давтан тохируулга шаардлагатай) өртөг өндөр, машин нь $ 50 000 (эсвэл зөөврийн машин $ 34 000), жил бүрийн засвар үйлчилгээ $8500 байдаг. Нөгөөтэйгүүр, фибросканы хэрэглээний зардал нь бага, нэг шинжилгээний зардал нь $10-оос бага байдаг. Фиброскан нь мөн бэлтгэгдсэн оператор, хязгаарлалтын аргын заалтын талаар ойлголт, үр дүнгийн тайлбар шаардлагатай байдаг ялангуяа фиброзын тодорхой үе шатан дахь захын хязгаарын сайн баталгаажсан утга байдаггүй зэрэг дутагдалтай талуудтай. Фиброскан ашиглах сургалтын үйл явц харьцангуй энгийн, оператор хоорондын болон операторын өөрийн оношлгоо хоорондын зөрөө бага. Фиброскан нь хүүхдэд тусгайлан зориулсан проб хэрэгтэй төдийгүй биеийн жингийн индекс (БЖИ) >30 кг/м2 тохиолдолд мөн өөр проб шаарддаг. Эдгээр шалтгааны улмаас транзиент эластографи болон фибротестыг бага болон дунд орлоготой орнуудад ашиглах боломж бага гэж үзэж байна.

Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд

- Өндөр тархалттай нөөц хязгаарлагдмал орнуудад ИБШ ашиглах буюу APRI, FIB4, эластографи болон бусад эластографийн техник (жишээ нь ARFI) ашиглаж цирроз, хүнд фиброз (эмчилгээ шаардлагатай), бага өвчлөлтэй (эмчилгээ шаардлагагүй) хүмүүсийг харьцуулан үнэлгээ хийх.
- Африкийн Сахарын орчим, Латин Америк болон бусад судлагдаагүй хүн ам үүнд ХВВ/ХДХВ-ын хавсарсан халдвар, ХВВ/ХДВ-ын хавсарсан халдвар, жирэмсэн эмэгтэйчүүд, хүүхэд, өсвөр насныхан, архины бус шалтгаант элэгний өөхжилттэй хүн амд ИБШ, өртөг үр ашгыг үнэлэх.
- Хепатитын эрс хурцдал болон бусад хүчин зүйлс APRI онооны оношлогооны үнэн зөв байдал зэрэгт нөлөөлөх байдлыг үнэлэх
- Цирроз болон хүнд фиброзыг оношлох FIB-4 зааг утгыг тогтоож, баталгаажуулах.

5. ЗӨВЛӨМЖ: АРХАГ В ХЕПАТИТЫН ЯМАР ТОХИОЛДЛЫГ ЭМЧЛЭХ ШААРДЛАГАТАЙ, ЯМАР ТОХИОЛДОЛД ЭМЧИЛГЭЭ ХИЙЛГҮЙ ХЯНАХ ВЭ?

ЗӨВЛӨМЖ

Хэнийг эмчлэх

- Архаг В хепатиттай[a] хүүхэд, өсвөр насныхан, насанд хүрэгчид, мөн эмнэлзүйн явцаараа ээнэгшилтэй, ээнэгшлээ алдсан элэгний циррозтой[b] (APRI>2) болох нь нотлогдсон бүх хүнийг АлАТ-ын хэмжээ, HBeAg-ны төлөв, ХВВ-ДНХ ачааллыг үл харгалзан эмчилвэл зохино. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*
- Циррозын шинжгүй ч (APRI≤2), >30 насны[c], ялангуяа АлАТ-ын хэмжээ тогтмол өндөр[d,e], вирүсийн репликаци өндөр (ХВВ-ДНХ>20 000IU/mL) байгаа ХВВ-ийн архаг халдвартай[a] хүнийг HBeAg-ны төлөвийг үл харгалзан эмчлэхийг зөвлөнө. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*
    - *ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд:* Зөвхөн АлАТ-ын хэмжээ[d,e] тогтмол хэвийн биш байгааг үндэс болгон HBeAg-ны төлөвийг үл харгалзан эмчилгээг хийнэ. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*

ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдварыг эмчлэх зөвлөмж[1]:

- ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай, элэгний архаг эмгэгтэй[b] хүмүүст CD4 эсийн тоог үл харгалзан, харин CD4 < 500эс/мм^3 үед элэгний өвчний үе шатыг үл харгалзан ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хийнэ. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*

[1]ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх, ретровирүсийн эсрэг эмээр эмчлэх нэгдсэн удирдамж: Нийгмийн эрүүл мэндийн хандлагын зөвлөмж Женев, Швейцарь: ДЭМБ; 2013. Энэ удирдамж 2015 онд шинэчлэгдэнэ.

Эмчилгээ хийлгүй тогтмол хянаж байх заалт

- ХВВ-ийн репликаци бага (ХВВ-ДНХ<2000IU/mL)[f] , АлАТ-ын хэмжээ тогтмол хэвийн, эмнэлзүйн хувьд элэгний циррозын шинжгүй (APRI ≤2), байгааг үндэслэн, нас болон HBeAg-ны төлөвийг үл харгалзан вирүсийн эсрэг эмчилгээг хийхгүй буюу хойшлуулж болно. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
    - *ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд:* HBeAg эерэг, <30 насны, АлАТ тогтмол хэвийн байгааг үндэслэн эмчилгээг хийхгүй буюу хойшлуулан хянаж болох юм. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
- Архаг В хепатиттай бүх хүнд байнгын хяналт шинжилгээ чухал. Ялангуяа хэнийг эмчлэх, хэнийг эмчлэхгүй хянаж байх дээрх зөвлөмжид хараахан багтаагүй хүмүүст элэгний өвчнийг нь цаашид даамжирахаас сэргийлэхийн тулд вирүсийн эсрэг эмчилгээ шаардлагатай болж болзошгүй юм. Үүнд:
    - Элэгний хатууралгүй, 30 ба доош насны, ХВВ-ДНХ >20 000IU/mL[e], АлАТ тогтмол хэвийн байгаа хүмүүс;
    - Элэгний хатууралгүй, 30 ба доош насны, ХВВ-ДНХ 2000-20 000IU/mL хооронд хэлбэлзэж, HBeAg-сөрөг, АлАТ-ын хэмжээ[e,d] түр зуур хэвийн биш болдог хүмүүсийг тогтмол хяналтанд байлгаж шинжилж байх нь зүйтэй.
        - *ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй үед:* HBeAg–ны статусыг үл харгалзан элэгний хатууралгүй, 30 ба доош насны АлАТ-ын хэмжээ тогтмол хэвийн байдаг хүмүүсийг мөн хяналтанд байлгана.

[a]ХВВ-ийн гадаргуугийн антиген (HBsAg) 6 сар ба түүнээс цааш хугацаанд эерэг байхыг архаг В хепатит гэнэ.

[b]Элэгний цирроз ээнэгшлээ алдах үед илрэх эмнэлзүйн шинж: Үүдэн венийн даралт ихсэх (асцит, вен судасны өргөсөлөөс цус алдах, элэгний энцефалопати), цус бүлэгнэлтийн хямрал, элэгний дутагдал (шарлалт). Элэгний даамжирсан өвчин, циррозын үед илрэх бусад шинжүүд: элэг дэлүү томрох, арьс загатнах, ядарч сульдах, үе өвдөх, алга улайх, хавагнах зэрэг ордог.

[c]Насны >30 гэсэн хязгаар бол бас хөдлөшгүй шалгуур биш юм, <30 насны, архаг В хепатиттай зарим хүмүүст вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх заалт гарч болно.

[d]Архаг В хепатиттай өвчтөнүүдэд АлАТ-ын хэмжээ тогтворгүй байх тул чиг хандлагыг нь тодорхойлохын тулд хянаж байх шаардлагатай болно. АлАТ-ын хэвийн дээд хязгаарыг эрэгтэйд 30 U/L, эмэгтэйд 19 U/L гэж тогтоосон (С хепатитын үед элэгний эдийн эмгэгийг илэрхийлэхдээ илүү мэдрэг болох нь ажиглагдсан). Гэхдээ тухайн орон нутагт ашиглаж байгаа лабораторийн хэвийн үзүүлэлтийг баримтлах хэрэгтэй (1). Өмнөх 12 сарын хугацаанд эсвэл 6-12 сарын зайтай авсан 3 удаагийн шинжилгээнд АлАТ ферментийн идэвх хэвийн дээд хязгаараас ямар байгааг үндэслэн түүний хэмжээг тогтвортой хэвийн эсвэл хэвийн биш гэсэн тодорхойлолтыг тогтооно.

[e]ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд АлАТ хэмжээ нэмэгдүүлдэг бусад шалтгаанууд тухайлбал глюкозын тэсвэржилт алдагдал, дислипидеми, элэгний өөхжилт зэрэг бусад элбэг тохиолдох шалтгааныг үгүйсгэх шаардлагатай.

[f]ХВВ-ДНХ-ийн ачаалалыг олон улсын стандарт нэгжээр ДЭМБ-аас тогтоосон. Тухайн өвчтөнд вирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг тодорхойлохын тулд ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тухайн нэг лабораторт мөн нэг аргаар тодорхойлон олон улсын нэгж /мл (IU/ml) хэмжээгээр илэрхийлвэл зохино. Энэхүү удирдамжинд бичигдсэн ХВВ-ДНХ-ийн бүх хэмжээг IU/mL-ээр илэрхийлсэн ба хэрэв copies/mL-ээр хэмжигдсэн бол тогтмол тоо 5-д хуваж IU/mL-т шилжүүлнэ. (10 000 copies/mL = 2000 IU/mL; 100 000 copies/mL = 20 000 IU/mL; 1 million copies/mL =200 000 IU/mL) (2).

Зарим тохиолдолд, хепатитын В вирүсийн шалтгаант гломерулонефрит, васкулит зэрэг элэгний гаднах эмгэг нь эмчилгээний заалт болдог.

ЦОНХ 5.1 АВХ-тай өвчтөнд эмчилгээний өмнө үнэлгээ хийх үндсэн үзүүлэлтүүд

Элэгний өвчний хүндрэлийг үнэлэхийн тулд эрүүл мэндийн түүх, бодит үзлэг, элэг, дэлүүний хэмжээ, АсАТ, АлАТ, ШФ, нийт билирубин, ялтаст эс, цагаан эсийн тоо бүхий цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ. АлАТ, ялтсан эсийн тоог хэмжсэнээр элэгний өвчний үе шатыг APRI оноогоор тодорхойлох боломжтой болно. Ийлдсэн дэх альбумин мөн протромбины хугацаа буюу олон улсад хэвшүүлсэн харьцаа (INR) тодорхойлон элэгний нийлэгшүүлэх үйл ажиллагааг үнэлвэл зохино. Элэгний өвчин даамжирсан хэдий чямар нэг зовиур, шинж тэмдэггүй байх нь элбэг боловч элэгний өвчлөлтэй холбоотой шинж тэмдэг[a] урьд өмнө илэрч байсан эсэхийг өвчтөнөөс тодруулан асуух хэрэгтэй.

Вирүсийн репликацийг тодорхойлох: Ийлдсэнд ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тоон аргаар шинжилж (ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг шинжлэх боломжтой нөхцөлд) мөн HBeAg болон anti-HBe төлөвийг тодорхойлно.

Хавсарсан өвчнийг тодорхойлох: ХДХВ, ХСВ, ХДВ-ийн хавсарсан халдвар, глюкозын тэсвэржилт алдагдал, дислипидеми, архины бус болон архины шалтгаан элэгний өөхлөлт, төмөр илүүдэх, эм/хорт бодисын нөлөө зэрэг хавсарсан бусад эмгэг байгаа эсэхийг шалгана. Элэгний циррозтой бүх өвчтөнд элэгний хавдар илрүүлэх шинжилгээг хийх хэрэгтэй. Ураг төрөлд ЭЭӨ тохиолдсон мөн эмчилгээний түүхийг тодруулна.

Урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ: Гэр бүлийн гишүүд мөн бэлгийн хавьтагч нарт HBsAg илрүүлэх шинжилгээг хийж дархлаагүй тохиолдолыг вакцинжуулан ХВВ-ийн тархалтаас сэргийлэх бусад энгийн арга хэмжээг авч хэрэгжүүлнэ *(10.3: В хепатитын тархалтаас сэргийлэх гэсэн бүлгийг үзнэ үү)*.

Эрүүл аж төрөх ёсны талаар зөвлөх: архи, согтууруулах ундааны хэрэглээг үнэлэх мөн түүний хэрэглээг хязгаарлах улмаар эрүүл амьдрах хэв маягийн талаар зөвлөх (ДЭМБ ASSIST багц (3) [архи, тамхи болон аливаа донтолтыг илрүүлэх сорил]), зөв хооллох, дасгал хөдөлгөөнийг эрхэмлэх. А хепатитаас сэргийлэх вакцин тариулах шаардлагатай эсэхийг анхаарах. *(10.3: Архаг В хепатитын үед өвчин даамжирахаас сэргийлэх арга хэмжээ гэсэн бүлгийг үзнэ үү).*

Эмчилгээ эхлэхэд бэлтгэх: Өвчтөнд эмчилгээний заалт, эмийн эерэг болон сөрөг нөлөө, удаан хугацааны эмчилгээнд бэлтгэлтэй байж, эмчилгээний явцад болон дараа нь эмчид тогтмол хянуулах нь чухалыг ойлгуулах. Эмчилгээний горимыг ягштал мөрдөх нь эмчилгээний үр дүнг сайн байлгах, эмэнд дасал үүсэхээс (эмчилгээг гэнэт түр зогсоох нь элэгний цочмог дутагдалд хүргэж болох талтай) сэргийлэхэд маш чухал гэдгийг тайлбарлах, мөн эмчилгээнд гарах зардлыг тооцох.

Бөөрний үйл ажиллагааг тодорхойлох[b]: Вирүсийн эсрэг эмчилгээ (ВЭЭ) эхлэхийн өмнө өвчтөн болгонд бөөрний үйл ажиллагааг доголдуулж болзошгүй суурь эрсдэл байгаа эсэхийг тодорхойлно[c]. *(9.2: Тенофовир болон энтекавирийн хор нөлөөг хянан шинжлэх гэсэн бүлэгт үзнэ*

[a]Элэгний цирроз ээнэгшлээ алдах үед илрэх эмнэлзүйн шинж: Үүдэн венийн даралт ихсэх (асцит, вен судасны өргөслөөс цус алдах, элэгний энцефалопати), цус бүлэгнэлтийн хямрал, элэгний дутагдал (шарлалт). Элэгний даамжирсан өвчин, циррозын үед илрэх бусад шинжид: элэг дэлүү томрох, арьс загатнах, ядарч сульдах, үе өвдөх, алга улайх, хаван зэрэг ордог

[b]Бөөрний үйлажиллагааны үнэлгээ: ийлдсийн креатинины хэмжээ, (eGFR) Cockcroft–Gault (CG) шинжилгээг ашиглан түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг тодорхойлох. Мөн бөөрний эмгэгийн үеийн хооллолтын (MDRD) дэглэм баримтллах. Бөөрний түүдгэнцрийн хурдыг тооцох томъёоhttp://nephron. com/cgi-bin/CGSI.cgi-ээсүзээрэй. Хүүхдэдhttp://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi.

CG томъёо: eGFR = (140 – нас) x (жин/кг) x 0.85 (эмэгтэйд)/(72 x креатинин (мг%))

MDRD томъёо: eGFR = 175 x ийлдсийн $Кр^{-1.154}$ x $нас^{-0.203}$ x 1.212 (хар арьстай өвчтөн) x 0.742 (эмэгтэйд)
Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг нас, хүйсийн түвшин дэх булчингийн массын хэмжээ бага болон ХДХВ-ийн халдвартай хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын зэргийг дээрх томъёогоор тодорхойлох нь дутагдалтай байдаг. (1).

[c]Бөөрний үйл ажиллагаа алдагдах эрсдэлт хүчин зүйл: Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, Кр/клиренс<50 mL/min, ахимаг настай, биеийн жингийн индекс (BMI) <18.5 kg/m^2 (эсвэл биеийн жин<50 kg), артерийн даралт ихдэлт хяналтгүй байх, протейнури, хяналтгүй чихрийн шижин, идэвхтэй гломерулонефрит, бөөр хордуулах нөлөөтэй эмийн хэрэглэх, ХДХВ-ийн халдвартай үед уургийн хүчжүүлсэн ингибитор (protease inhibitor (PI)) хэрэглэх, эрхтэн шилжүүлэн суулгасан тохиолдол зэрэг багтдаг.

5.1. Оршил

ХВВ-ийн архаг халдварын эмнэлзүйн төрх нь яг дэс дараалсан биш хэдий ч танигдах тодорхой ялгаатай хэдэн үе шатаар, шулуун биш шугамаар давшингуйрах хандлагатай үргэлжилэн явагддаг бүрэн цогц бөгөөд динамик процесс юм *(Бүлэг 3.4. АВХ-ын эмнэлзүйн төрх мөн Хүснэгт 3.1-д үзнэ үү).* АВХ-ын эмнэлзүйн явц нь нэн өргөн цар хүрээтэй. Зарим тохиолдолд идэвхгүй бөгөөд мэдэгдэм элэгний өвчинд хүргэхгүй. Харин зарим (наад зах нь10–30%) тохиолдолд тэр элэгний давшингуй фиброзын шалтгаан болж, элэгний өвчний эцсийн шат болох циррозд хүргэх, халдвар аваад олон жил өнгөрөхөд элэгний эсийн өмөн үүсэх эрсдлийг илэрхий нэмэгдүүлдэг. Архаг халдварын үе шат, эмнэлзүйн төрхийг ойлгож мэдсэнээр вирүсийн эсрэг эмчилгээ (ВЭЭ) хэнд чухал шаардлагатай, мөн хэнд эмчилгээ хийхийг хойшлуулж болох вэ гэдэг шийдвэр гаргахад нэн чухал удирдамж болно.

ХВВ-т архаг халдварын цаашдын тааламжгүй үр дүнгээс сэргийлэх нь эмчилгээний үндсэн зорилго байх болно. ВЭЭ эхлэх шийдвэр гаргахдаа зонхилон (ХВВ ДНХ-ийн ачаалал, АлАТ-ын хэмжээ, цус болоод ЭХО болон бусад ИБШ-ний үр дүн [боломжтой нөхцөлд] эдийн шинжилгээ, мөн эмнэлзүйн төрх) дээр үндэслэдэг. Жишээ нь элэгний архаг дутагдал сэдэрсэн, элэгний циррозын аливаа үе шат, элэгний цочмог дутагдал зэрэг амь насанд аюул нүүрлэсэн бөгөөд элэгний даамжирсан өвчин байгаа тохиолдолд эмчилгээ хийх шийдвэр гаргах бол тодорхой. Элэгний циррозд хараахан шилжээгүй байгаа тохиолдолд бол эмчилгээ эхлэх шийдвэр нь мөн л АлАТ болон ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ ямар байгаад үндэслэнэ. Гэхдээ хүн болгонд л АлАТ болон ХВВ-ДНХ-ийн түвшин өндөр байх албагүй. Жишээ нь өвчний иммуно-толерант үеийн туршид ХВВ ДНХ-ийн ачаалал өндөр хэдий ч АлАТ-ын хэмжээ хэвийн бөгөөд элэгний үрэвсэл мөн фиброзын зэрэглэл бага байдаг. Үүнээс хойш иммуно-актив буюу дархлаа идэвхжих шатанд ХВВ ДНХ-ийн ачаалал бага хэдий ч АлАТ-ын хэмжээ нэмэгдэж, фиброз давшингуйрах эрсдэл илүү өндөр болдог. Өвчний явц буюу фиброз давшингуйрах эрсдэл өндөр байгаа АВХ-ын идэвхтэй шатанд ВЭЭ тун чухал. Харин эсрэгээрээ даамжирах эрсдэл багатай, фиброзын зэрэг бага байгаа тодорхой өвчтөнүүдэд ВЭЭ шаардлага байхгүй юм. АВХ-ын сэдрэх магадлал, ЭЭӨ мөн элэгний цирроз үүсэх эрсдэл, ХВВ-ийн шалтгаант өвчин даамжирахад нөлөө болохуйц нилээд хэдэн урьдчилсан нөхцөлийг проспектив когорт судалгаагаар тогтоосон байна. Тухайлбал: Нас, хүйс, ийлдсэн дэх АлАТ-ын хэмжээ, мөн вирсийн нөлөө (ХВВ-ийн репликаци явагдаж байгаа нь ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг хэмжиж, вирүсийн генотип, мөн пре-кор, кор-промотер мутаци), ураг төрөлд нь ЭЭӨ-ийн түүх, түүнээс гадна чихрийн шижин, ХДХВ-т халдвар, архи дарсны хэрэглээ зэрэг нь нэмэлт хүчин зүйл болно.

5.2. Нотолгооны хураангуй

Асуулт: Нотолгооны дүгнэлтийн зорилго нь 2 хэсэгтэй (i) HBsAg эерэг хүмүүсийн дунд өвчин давшингуйрах эрсдэл хэнд хамгийн өндөр, мөн хэнд хамгийн бага байж болохыг хамгийн сайн тогтоож чадах хүчин зүйл/оношлуурыг тодорхойлох, (ii) ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжтой эсвэл боломжгүй нөхцөлийн алинд ч эмчилгээний ач тус хамгийн их мөн хамгийн бага байж болохыг тухайн хүнд тогтооход хамгийн сайн хүчин зүйл/оношлуурыг тодорхойлох юм. Урьдчилан дүгнэх боломжтой хүчин зүйлд: нас (>40 эсвэл>30 vs <40 эсвэл<30); элэгний хатуурал (ээнэгшилтэй, ээнэгшлээ алдсан)/ фиброз (METAVIR шат 1–3) эсвэл элэгний хатуурал, фиброзгүй; АлАТ-ийн хэмжээ (>2x or >5x ХХД or >ХХД (хэвийн хэмжээний дээд түвшин)) эсвэл хэвийн): ХВВ-ДНХ хэмжээ (эерэг>2000 IU/mL эсвэл>20 000 IU/mL эсвэл илрээгүй). Гол үр дагавар нь элэгний эмгэгийн шалтгаант өвчин эндэгдэл (фиброз, цирроз, элэгний өвчний эцсийн шат, ЭЭӨ) *(Web Хавсралт 2: SRs5a, 5b)* мөн элэгний өвчин даамжирах юм.

Өвчин даамжрах хамгийн бага, хамгийн өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийг тодорхойлох

Бид ретроспектив когорт 7 судалгаа (26–32), проспектив когорт 11 судалгаа (15–25), ажиглалтын 22 судалгаа (4 томоохон хүн амд суурилсан проспектив когорт судалгаа (5–14)) мөн урьд нь хийгдсэн нэгэн системчилсэн тоймоос (4) гарсан үр дүнг *(Хавсралт 2: SRs5a, 5b)* нэгтгэн системчилсэн тойм бүхий нотолгооны үр дүнг цогцоор нь харьцуулж үзсэн. Анхдагч 22

судалгааны ихэнх нь Азид (6–9,11,17–19, 22, 24, 32–37), 4 нь Европд (23, 26, 28, 29), 2 нь Хойд Америкт (5, 14), 1 нь Зүүн/Ойрхи Дорнодод (21) хийгдсэн байв. Эдгээр судалгаанууд нь HBeAg-эерэг мөн сөрөг; ХДХВ ко халдвартай хүмүүс оролцсон хүн амд анализ хийсэн *(Хавсралт 2: SRs5a мөн 5b)*. Ажиглалтын судалгааны *(Хавсралт 2: SR5b)* (17, 18, 20–23, 35, 39–43) цаашдын системчилсэн дүгнэлтээр ХВВ-ийн архаг халдварын өөр өөр шат (иммуно-толерант, иммуно-актив), эсвэл HBeAg сөрөг, дархлаа хульжих (immune-escape)) шатанд байгаа хүн амын дунд элэгний үрэвсэл идэвхжих магадлалыг нас, АлАТ-ын хэмжээ мөн ХВВ ДНХ-ийн ачааллын босго үзүүлэлттэй холбон тодорхойлсон.

ХВВ-т халдварыг тандах хүн амд суурилсан когорт судалгаа

Удирдамж боловсруулах баг өвчин даамжиралыг магадлах нотолгооны чанар хамгийн өндөр гарсан (5–7, 10, 12, 14) Тайван, БНХАУ, БНСУ мөн Аляскад (5–7, 37) хийгдсэн, хүн амд суурилсан проспектив когорт 4 томоохон судалгааны үр дүнг авч үзсэн. Ялангуяа 1991-1992 онд Тайваны 7 хотод, 30-65 насны, 23 820 хүнийг оролцуулсан, хүн амд суурилсан ХВВ-т халдварын тандалтын REVEAL когорт судалгаа нь элэгний цирроз, ЭЭӨ-ийн уршиг, элэгний өвчинтэй холбоотой нас баралт, мөн тэдгээр нь нас, хүйс, ХВВ-ДНХ, АлАТ-ын хэмжээтэй хэрхэн уялдаа холбоотой болох, тэдгээрийн босго хэмжээ, HBeAg-ны төлөв, ураг төрлийн түүх, мөн тэдний комбинаци/давхардсан хувилбар (8–10, 12, 13, 15) зэргийн тухай дүгнэлтүүд нь баримтын чанар сайн бөгөөд ихэнх нь нотолгоонд тулгуурласан байсан.

Элэгний эсийн өмөнтэй холбоотой дүгнэлт: ХВВ-т халдварын тандалтын REVEAL когорт судалгаа нь: эр хүйс, >40 насны, ХВВ-ДНХ>10 000 копи/мл (>2000 IU/ mL), АлАТ>45 U/L, HBeAg эерэг, ураг төрөлдөө ЭЭӨ-ийн түүхтэй, түүнчлэн эдгээр хүчин зүйлс хавсарч байваас ЭЭӨ-өөр өвдөх эрсдлийг эрс нэмэгдүүлдэг болохыг баттай нотолсон (Хүснэгт 5.1). АлАТ-ийн хэмжээ ямар байхаас үл хамааран, элэгний цирроз байгаа эсэхээс үл шалтгаалан, HBeAg сөрөг хүмүүст ч ялгаагүй, ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал >10000 копи/мл (>2000 IU/mL) байвал ЭЭӨ-ийн тохиолдол тогтвортой бөгөөд шууд нэмэгдэж байсан (8,12). Проспектив 11 когорт судалгааны 5 (16, 21, 23–25)-д нь өвчтөнд чухал нөлөөт үр дагавар гарах нэмэгдэл үзүүлэлт гарсан. Ингэхдээ ХВВ-ДНХ болон АлАТ-ын хэмжээ өндөр, ахимаг насны, эрэгтэй хүмүүст элэгний өвчинтэй холбоотой эрсдэл тогтвортой нэмэгддэг болох нь харагдсан.

Даамай фиброз/циррозын судалгааны дүгнэлт: Аляска (5, 14), мөн Европт (44) хийгдсэн хүн амд суурилсан проспектив судалгаанд ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал 20 000 IU/ mL(100 000 копи/мл)–ээс хэтрээгүй, АлАТ-ын хэмжээ тогтмол хэвийн үед даамай фиброз үүсэх магадлал бага болохыг тогтоосон. Харин ХВВ-ДНХ >200 000 IU/mL (1 сая копи/мл) байх аваас ХВВ-ДНХ <2000 IU/mL байхаас илүү эдийн шинжилгээнд фиброз илэрч, өвчин гүнзгийрэхэд нөлөөлж байна. ХВВ-ДНХ-ийн ачааллал 2000–20 000 ба 20 000–200 000 IU/mL хооронд байх нь даамай фиброз үүсэхэд нөлөөлөх босго биш байсан (44). Тайваньд хийгдсэн когорт судалгааны дүнгээр АлАТ-ын хэмжээ тогтмол хэвийн байх нь өвчний тавилан удтал нааштай байх, харин АлАТ хэвийнээс 2 дахин ба түүнээс дээш ихсэх нь элэгний цирроз үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлж байсан (24).

ХХВ-ийн архаг халдварын эмнэлзүйн шат болгонд хийсэн системт судалгаанд *(Хавсралт 2: SR5b)* үндэслэн: *HBeAg эерэг хүмүүсийн дунд:* 40-с дээш насны, АлАТ-ын хэмжээ ердийнхөөс 5 дахин ихсэх нь цаашид үрэвсэл идэвхжихийг таамаглах бие даасан хүчин зүйл болохыг (ялангуяа HBeAg сөрөг, анти-HBe эерэг/сероконверси болж байгаа) нэг судалгаанд дурдсан байна (17). *HBeAg сөрөг, идэвхгүй тээгчдийн дунд (18, 20–23, 25):* ХВВ-ДНХ хэмжээ 4200- 20 000IU/L байх нь цаашид хепатит идэвхтэй болохыг таамаглах бие даасан хүчин зүйл байв. Харин HBeAg сөрөг, дархлаа-зайлсхийх үед байгаа хэрнээ ХВВ-ДНХ хэмжээ 20 000 IU/mL-ээс их байх нь фиброзтой болохыг илэрхийлж байв (23, 38–40). Нас, АлАТ-ын хэмжээний хувьд нотолгоо баримт нь хорондоо зөрүүтэй, зөрчилтэй байсан.

ХҮСНЭГТ 5.1 *ХВВ-ийг тандах REVEAL когорт судалгаа: ЭЭӨ-ийн тохиолдол 11.4 жилд элэгний хавдрын тохиолдол, ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ, HBeAg-ны төлөв, АлАТ-ын хэмжээ судалгаа (8)*

Үзүүлэлт	Элэгний эсийн өмөн тархалт (х 100 000 хүн-жил)	Харьцангуй эрсдэл (95%CI)
Хүйс		
Эм	178	Хэвийн хэмжээ
Эр	530	3.0 (2.0–4.5)
Нас (жил)		
30–39	111	Хэвийн хэмжээ
40–49	399	3.6 (2.0–6.4)
50–59	566	5.1 (2.0–8.9)
>60	901	8.3 (4.6–15.0)
ХВВ-ДНХ хэмжээ(copies/mL) [a]		
<300	108	Хэвийн хэмжээ [b]
300–9999	111	NS
10 000–99 999	297	2.7 (1.3–5.6)
100 000–999 999	962	8.9 (4.6–17.5)
>1 сая	1152	10.7 (5.7–20.1)
АлАТ хэмжээ (U/L)		
<45	337	Хэвийн хэмжээ
>45	1342	4.1 (2.8–6.0)
HBeAg		
HBeAg-сөрөг	264	Хэвийн хэмжээ
HBeAg-эерэг	1130	4.3 (3.2–5.9)

RR-харьцангуй эрсдэл, CI - илтгэх интервал

[a]1IU/mL = 5.3 copies/mL; 2000 IU/mL = 10 000 copies/mL; 20 000 IU/mL = 100 000 copies/mL; 200 000 IU/mL = 1 000 000 copies/mL

[b]Элэгний хавдрын хуримтлагдсан хувийн тархалт нь 11.4 жилд ХВВ-ДНХ хэмжээ: <300 copies/mL (тодорхойлогдоогүй) 1.3%; 300–9999 copies/mL 1.37%; 10 000–99 999 copies/mL 3.57%;100 000–999 999 copies/mL 12.17%; >1 сая copies/mL 14.89% байна.

Ерөнхийдөө хүн амд суурилсан судалгааны баримт нотолгоо нь элэгний эмгэгийн нас баралт, элэгний хавдрын тархалтын үр дүнг дундаас өндөр чанартай харуулж байсан бол элэгний хатуурал, фиброзын хувьд бага чадамжтай үр дүнг харуулсан (ялангуяа тохиолдлын тоо бага, биопси шинжилгээ хийлгүй элэгний хатуурлыг тодорхойлох өндөр мэдрэг, бага өвөрмөц чанартай эмнэлзүйн шинж, хэт авиан шинжилгээ ашиглан тодорхойлсон үед). Бусад судалгааны баримт нотолгооны чанар нь багаас дунд зэрэг байсан. Энэ нь нотлох баримтын ерөнхий дүнгийн дутагдалтай тал болсон. Суб-сахарын африкийн орнууд, Латин Америкт хийгдсэн когорт судалгаа болон 30-аас доош нас, 65-аас дээш насны хүн амд хийгдсэн B вирүсийн B, C биш генотипийн халдвар илрүүлэх судалгаа байхгүй байна. Мөн хепатитын B вирүсийн архаг халдвартай жирэмсэн эхчүүд, хүүхдүүд, насанд хүрэгчдэд хийгдсэн судалгаа байхгүй байна.

ХВВ/ХДХВ ко халдвар

ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдварын үед хийгдсэн ретроспектив когорт судалгааны үр дүн хязгаарлагдмал байна (45), үүнээс дийлэнх нь ретровирүсийн эсрэг эмчилгээ хийгджээ. CD4+ эсийн тоо 200эс/мм^3-ээс бага, судалгааны эхэнд болон судалгаа хийгдэж байх хугацаанд АлАТ-ийн хэмжээ их, ХДХВ-РНХ илэрч байх нь элэгний эмгэгийн даамжралттай хамааралтай байна. Энэ нотолгооны чанар нь сул нь ретроспектив судалгааны загвар ашигласантай холбоотой байна.

Элэгний даамжирсан өвчтэй хүмүүсийг эмчилгээнд хамруулахын ашиг тус

Системчилсэн анализ судалгаанд нэмэлтээр *(Хавсралт 2:SR5)* элэгний хүнд эмгэгийн (ээнэгшлийн шатанд байгаа болон ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, фиброзын янз бүрийн үе шат) үед хийгдсэн эмчилгээний үр дүнг тодорхойлсон 4 судалгааг авч үзсэн (46–49). Ээнэгшлээ алдсан элэгний эмгэгийн үед ламивудин хэрэглэсэн нь элэгний хавдар болох эрсдэлийг 55%-аар бууруулсан байна (46). Ажиглалтын когорт судалгаанд эмчилгээ хийгдээгүй элэгний хатууралтай хүмүүсийг энтекавир эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүстэй харьцуулахад эмнэлзүйн шинж, элэгний хавдар, элэгний шалтгаант болон бусад шалтгаанаар нас баралтыг 50-70%-аар бууруулжээ (48). Ээнэгшилтэй, ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурлын үед вирүсийн эсрэг эмчилгээний ач холбогдлын нотолгооны чанар сулаас дунд зэрэг байсан.

5.3. Зөвлөмжийн үндэслэл

Ашиг тус болон хор нөлөөний тэнцэл

Удирдамж боловсруулах багийнхан эмнэлзүйн янз бүрийн шатанд байгаа хепатитын В вирүсийн архаг халдварын вирүсийн эсрэг эмчилгээний үед гарах эмийн тэсвэржилт, эмийн хордлого, вирүсийн эсрэг эмчилгээний ашигтай үр дүнгийн тэнцэлийг тодорхойлсон. Удирдамж боловсруулах багийнхан АлАТ, ХВВ-ДНХ хэмжээнээс үл хамааран бусад инвазив бус сорилыг (APRI оноо >2) ээнэгшлийн үед байгаа элэгний хатуурал, ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурлын үед тодорхойлон эмчилгээ нэн шаардлагатайг тодорхойлж эрэмбэлсэн. Уг зөвлөмжийг оруулах болсон хэд хэдэн шалтгаан байна. Үүнд:

1. Эдгээр хүмүүст ХВВ-ДНХ хэмжээ бага болон тодорхойлогдохгүй байсан ч элэгний хатууралгүй хүнээс илүү элэгний эмгэгийн хүндрэл (үхэл, элэгний цочмог дутагдал, элэгний эмгэгийн сэдрэл [АлАТ-ийн хэмжээ ихсэлт шарлалттай хамт явагдах, цус бүлэгнэлтийн алдагдал]/ элэгний үрэвсэл сэдрэх, элэгний хавдар) үүсэх эрсдэл өндөртэй байсан ба цаашид үүсэх хүндрэлээс сэргийлэх, өвчний явцыг тогтворжуулах зорилгоор эмчилгээ хийх шаардлагатай.

2. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ нь өвчний явцыг (элэгний декомпенсаци, элэгний хавдар, элэгний эмгэгийн нас баралт) 2 дахин бууруулж, фиброз, хатуурлын явцыг удаан хугацаагаар дарангуйлна. Элэгний хатууралтай хүмүүсийг сонгон эмчилгээ хийх нь элэгний үйл ажиллагаа эргэн сэргэхэд үр дүнтэй.

3. НА эмчилгээ нь ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурлын үед ч аюулгүй, үр дүнтэй байдаг.

4. Элэг шилжүүлэн суулгасан тохиолдолд ХВВ-ДНХ ачаалал бууруулах нь элэг шилжүүлэн суулгасны дараах хепатитын В вирүс дахих эрсдэлийг бууруулдаг.

ХВВ-ДНХ ачаалал, нас, АлАТ-ийн хэмжээгээр сонгох зааг: Элэгний хатуурал үүсээгүй (насанд хүрэгчдэд APRI оноо≤2) боловч АлАТ тогтмол өндөр, ХВВ-ДНХ >20000IU/mL, 30-с дээш насны хүмүүст HBeAg төлөвийг үл харгалзан эмчилгээ зөвлөнө. Олон хүмүүс хамруулсан, хүн амд суурилсан когорт судалгаагаар 30-аас дээш насны, АлАТ-ийн хэмжээ тогтмол өндөр байдаг[a], В вирүсийн идэвхжил өндөр (ХВВ-ДНХ<20 000IU/mL) байх нь элэгний хавдар, хатуурал үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгаа үр дүнд тулгуурлан дээрх заалтыг тогтоосон. Нөгөөтэйгүүр, удирдамж боловсруулах багийнхан фиброз, үхжилт үрэвслийг тогтоох нас, ХВВ-ДНХ, ийлдсийн АлАТ-ийн зааг хэмжээг тодорхой тогтоох нь эргэлзээтэй болохыг онцолж байна. АлАТ-ийн хэмжээ тухайн лабораторийн лавламж хэмжээнээс шалтгаалж хэлбэлзэлтэй байсан ба АлАТ-ын хэмжээ хэвийн байгаа хепатитын В вирүсийн архаг халдварын үеийн фиброз, үрэвслийн зэргийг элэгний биопсийн шинжилгээгээр харуулсан судалгаан дээр үндэслэхэд АлАТ-ийн хэвийн хэмжээ буурч байна (<30U/L эрэгтэйд, <19U/L эмэгтэйд) (1).

Өвчний явц давшингуйрч болзошгүйг урьдчилан таамаглаж болох насны тухайд нотолгоо нь мөн жигд биш байсан. АВХ-ын хор уршиг хамгийн их байгаа Сахар орчмын Африкт залуу насныханд ЭЭӨ үүсэх эрсдэл ихтэй, харин Ази, Европын хүн амд суурилсан судалгааныудад (>40 нас гэсэн насны өндөр босгыг дэмжсэн) ихэнх нотолгоонууд нь 30-с дээш насны босго болгож ашигласан. ХВВ-ДНХ 20 000IU/mL, байгаа бол ВЭЭ-д орох шалгуурт багтана. Заримдаа гломерулонефрит, васкулит зэрэг В хепатитын элэгний гаднах хүндрэлүүд нь эмчилгээ хийлгэх заалт болно. ВЭЭ урт хугацааны эмчилгээний хор нөлөө нь нааштай үр дүнгээсээ илүү байж болзошгүй мөн APRI < 2, ХВВ-ийн ачаалал бага (< 2000IU/mL), АлАТ-ын идэвх тогтвортой хэвийн байгаа, фиброз болон элэгний өвчин гэх шинж тун бага байгаа тохиолдолд ЭЭӨ болон цирроз үүсэх эрсдэл бага гэж тодорхойлон эмчилгээ зөвлөхгүй. Эдгээр хүмүүст урт хугацааны хяналт үнэлгээ нэн чухал хэрэгтэй бөгөөд энэ тухай 9.1 бүлэгт авч хэлэлцэх болно.

ХВВ ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй нөхцөлд: Удирдамж боловсруулах багийнхан элэгний архаг өвчин болоод түүний хүндрэлийн эмнэлзүйн тодорхой илрэл байхгүй хүмүүст дунд зэргийн фиброз болон циррозыг тодорхойлоход бэрхшээлтэй болохыг хүлээн зөвшөөрсөн. Бага болон дунд орлогтой орнуудад фиброзыг оношлох чадамж болон ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох боломж тун хязгаарлагдмал нөхцөлд эмчилгээ эхлэх шийдвэр гаргахдаа АлАТ-ын хэмжээ болон фиброзыг тодорхойлох ИБШ мөн эмнэлзүйн шинж тэмдэг дээр үндэслэнэ. Ийм нөхцөлд эмчилгээ хийх шийдвэр гаргахад тодорхой бус бөгөөд элэгний даамай өвчтэй хүний эмчилгээг хойшлуулан өвчнийг хүндрүүлж мэдэх эсвэл эмчилгээ шаардлагагүй өвчтөнд эмчилгээг урьтан

эхлүүлж мэдэх юм. APRI, тарнсиент эластогрфи зэрэг инвазив бус арга нь PPV- багатай, элэгний хатуурлыг 50%-аас бага хувьд нь оношилдог. Эмнэлзүйн удирдамж боловсруулах багийнхан эдгээр орнуудад ХВВ-ДНХ хэмжээ тодорхойлдоггүй, элэгний хатуурлыг батлах шинжилгээ байхгүй үед хэнийг эмчлэх, эмчлэхгүй талаар хэрэглэхэд хялбар удирдамж хэрэгтэйг дурьдсан (эмнэлзүйн шинж эсвэл APRI оноо>2 насанд хүрэгсэд).

ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ байхгүй үед зөвлөмж боловсруулахад хүндрэлтэй байгаа учир олон судалгаанд үндэслэн 2 төрлийн нөхцөлт зөвлөмж гаргасан. Нэгдүгээрт АлАТ-ын хэмжээ өндөрсгөдөг глюкозын тэсвэржил алдагдсан, дислипидеми, элэгний өөхжилт зэрэг шалтгаан үгүйсгэгдсэн үед АлАТ-ын хэмжээ тогтмол өндөр байхад HBeAg-ний илрэлийг үл харгалзан эмчилгээ эхлүүлэх хэрэгтэй. Харин эсрэгээрээ HBeAg сөрөг, элэгний хатуурлын шинжгүй, 30-аас доош насны АлАТ-ын хэмжээ тогтмол хэвийн байх үед эмчилгээ зөвлөдөггүй. Хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай ч эмчилгээнд хамрагдах шалгуурт ороогүй хүмүүсийг үргэлжлүүлэн хянах шаардлагатай. Хүүхдийн эмчилгээний талаар тусгай зөвлөмж байхгүй бөгөөд хүүхдэд APRI үнэлгээ хийхгүй.

ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдварын үед ДЭМБ-ийн 2013 онд гаргасан РВЭЭ-ий удирдамжтай нийцэж байгаа бөгөөд РВЭЭ-г элэгний архаг эмгэгтэй хүмүүст CD4 эсийн тоог үл харгалзан, харин CD4<500эс/mm^3 үед элэгний эмгэгийн үе шатыг үл харгалзан хийнэ. Энэ удирдамж нь 2015 онд шинэчлэгдсэн.

Ач холбогдол, давуу тал

Элэгний хатууралтай, элэгний эмгэгийн хүнд шатанд байгаа хүмүүст вирүсийн эсрэг эмчилгээ нь үр дүнтэй бас аюулгүй. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийгдэх үеийн бөөрний үйл ажиллагаа алдагдлын суурь үнэлгээ, явцын хяналтын талаар 9.2 хэсэгт өгүүлнэ.

Нөөц боломжийн үнэлгээ

Элэгний хатуурал, элэгний хатуурал үүсэх өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийг вирүсийн эсрэг эмчилгээнд хамруулах нь зардлын хамгийн үр ашигтай зарцуулалт юм. APRI зэрэг инвазив бус сорилоор элэгний эмгэгийн үе шатыг тогтоон, элэгний энзимийн идэвх, ХВВ-ДНХ хэмжээнд үндэслэн элэгний эсийн үхжилт үрэвслийг тодорхойлох, түүнчлэн ХДВ, ХСВ, ХДХВ-ийн хавсарсан халдварыг тогтоох нь эхний шатны үнэлгээнд хамаарна. Бага болон дунд орлоготой орнуудад өвчний явцыг тодорхойлох шинжилгээ ялангуяа ХВВ-ДНХ ачаалал үзэх боломж нь хязгаарлагдмал байдаг. Нөөц багатай орнуудад фиброз үнэлэх шалгуур нь АсАТ, ялтас эсийн харьцуулсан хэмжээ байдаг (APRI оноо бодох). HBeAg-ийн илрэлийн байдал, ХВВ-ДНХ ачаалал шинжилгээний хариу тэр бүр бэлэн байдаггүй. Мөн инвазив бус сорил нь элэгний хатуурлыг тодорхойлоход бага PPV-тэй, элэгний үхжилт үрэвслийг тодорхойлдоггүй.

Ерөнхийдөө тенофовир эмийн өртөг харьцангуй бага боловч бага болон дунд орлоготой орнуудад өөр өөр үнэтэй байна *(Бүлэг 12: Үндэсний хөтөлбөрийн хэрэгжүүлэхэд анхаарах зүйлс)*. Тенофовир (энтекавир) эмийн удаан хугацааны эмчилгээний үед эмнэлзүйн үр дүнг хянахын тулд АлАТ, ХВВ-ДНХ хэмжээ, бөөрний үйл ажиллагааг хянах шаардлагатай. Бага болон дунд орлоготой орнуудад ХВВ-ДНХ хэмжээ тодорхойлох нь маш хязгаарлагдмал байдаг нь архаг хепатитын В вирүсийн үр дүнтэй менежментэд саад учруулдаг. *(Бүлэг 9.1:Өвчний явцыг хянах, 9.2: Тенофовир, энтекавирийн хордлогын хяналт)*

Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд

- Хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай судлагдаагүй хүн ам, хүүхдүүд, залуучууд, жирэмсэн эмэгтэйчүүд ялангуяа суб-Сахарын Африкын орнуудад эмчилгээг эхлэх, зогсоох заалт, эмнэлзүйн тавилан тодорхойлоход урт хугацааны когорт судалгаа хийх шаардлагатай байна.
- Суб-Сахарын Африк болон Азийн орнуудад АлАТ тогтмол хэвийн хэрнээ ХВВ-ДНХ өндөр хүмүүст АлАТ-ийн хэвийн бус зааг хэмжээг тогтоох когорт судалгаа хийх хэрэгтэй байна.
- ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ өөр өөр байхад вирүсийн эсрэг эмчилгээний үнэмлэхүй болон харьцангуй үр ашгийг тооцох харьцуулсан судалгаа.
- ХВВ/ХДХВ хавсарсан халдвартай үед CD4 эсийн хэмжээ өөр өөр үед ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг тооцох.

6. ЗӨВЛӨМЖ: АРХАГ В ХЕПАТИТЫН ВИРҮСИЙН ЭСРЭГ ЭХНИЙ ЭГНЭЭНИЙ ЭМЧИЛГЭЭ

зөвлөмж

- Вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх заалттай бүх насанд хүрэгчид, өсвөр насныхан, 12 ба түүнээс дээш насны хүүхдүүдэд эмийн дасал үүсгэх эрсдэл бага (энтекавир, тенофовир) нуклеотеозидийн аналог (НА) эмийг зөвлөнө. Энтекавирыг 2-12 насны хүүхдүүдэд хэрэглэхийг зөвлөдөг. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд зэрэг)*
- Эмийн дасал үүсгэх эрсдэл өндөр (ламивудин, адефовир, телбивудин) НА нь эмийн дасал үүсгэдэг учраас зөвлөдөггүй. (Хүчтэй зөвлөмж, дунд зэргийн чанартай нотолгоо)

ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай үеийн зөвлөмж[1]:

- ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай насанд хүрэгсэд, өсвөр насныхан, 3 ба түүнээс дээш насны хүүхдүүдэд тенофовир+ламивудин+эфавиренз эмийн хослолоор тогтоосон тунгаар ретровирүсийн эмчилгээг эхлэх сонголтыг илүүтэй зөвлөдөг. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд зэрэг)*

[1]ХДХВ-ын халдварын сэргийлэлт болон эмчилгээнд РВЭ эмийг хэрэглэх нэгдсэн удирдамж: нийгмийн эрүүл мэндийн хандлагад зориулсан удирдамж. Швейцарь, Женев: ДЭМБ; 2013. Энэ удирдамж 2015 онд шинэчлэгдэнэ.

ЦОНХ 6.1 Эмчилгээг эхлэхээс өмнө өвчтөнд үнэлгээ хийх болон зөвлөгөө өгөх

Бүлэг 5, Цонх 5.1 АВХ-тай өвчтөнд эмчилгээний өмнө үнэлгээ хийх үндсэн үзүүлэлтүүд-г харна уу

Эмчилгээ эхлэхэд бэлтгэх: Өвчтөн эмчилгээний үр ашиг, сөрөг нөлөө, удаан хугацааны эмчилгээнд бэлэн байх талаар зөвлөн ярилцах, эмчилгээний явцад, эмчилгээ дууссаны дараа ч үргэлжлүүлэн хяналтанд байх, эмчилгээг үр дүнтэй байлгах, эмийн дасал үүсэх эрсдлийг бууруулах үүднээс эмчилгээний зарчмаа баримтлах, эмийн үнэ өртгийн талаар ойлголттой болгох хэрэгтэй.

Жич: Тэсвэржилт үүсэхээс хориглох чадавх өндөр НА-ийг хэрэглэж байх үед ХВВ-ийн генотипийн шинжилгээ, вирүсийн тэсвэржилтийг тодорхойлох шинжилгээ хийх шаардлагагүй.

Бөөрний үйл ажиллагааны суурь шинжилгээ[a]: Бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын суурь эрсдлийн үнэлгээг[b] вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлэхээс өмнө бүх хүнд шинжилсэн байх хэрэгтэй. *(Бүлэг 9.2: Тенофовир, энтекавирийн хордлогын хяналт).*

[a]Бөөрний үйл ажиллагааны үнэлгээ: Ийлдсийн креатинины хэмжээ, (eGFR) Cockcroft–Gault (CG) шинжилгээг ашиглан түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг тодорхойлох. Мөн бөөрний эмгэгийн үеийн хооллох (MDRD) дэглэм баримтлах. Бөөрний түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг тооцох томъёо http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi -ээс үзээрэй. Хүүхдэд, Щварцын болон түүнтэй адил томъёонуудыг хэрэглэж болно http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi- ээс үзээрэй.
CG CG томъёо: eGFR = (140 –нас) x (жин/кг) x 0.85 (эмэгтэйд)/(72 x креатинин (мг%))
MDRD томъёо: eGFR = 175 x ийлдсийн Кр–1.154 x нас–0.203 x 1.212 (хар арьстай өвчтөн) x 0.742 (эмэгтэйд)
Түүдгэнцрийн шүүлтийн хурдыг нас, хүйсийн түвшин дэх булчингийн массын хэмжээ бага болон ХДХВ-ийн халдвартай хүмүүст дээрх булчингийн масс бага байх нь ихэвчлэн тохиолдоггоос бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын зэргийг дээрх томъёогоор тодорхойлох нь заримдаа дутагдалтай байдаг (1).
[b]Бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын эрсдлийн хүчин зүйл: Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, Кр/клиренс<50 mL/min, ахимаг настай, биеийн жингийн индекс (BMI) <18.5 кг/м2 (эсвэл биеийн жин<50кг), артерийн даралт ихдэлт хяналтгүй байх, протейнуриа, хяналтгүй чихрийн шижин, идэвхтэй гломерулонефрит, бөөр хордуулах нөлөөтэй эмийн хэрэглээ, ХДХВ-ийн халдвартай үед протеазын ингибиторийн (PI) хэрэглээ, эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан тохиолдол.

6.1. Оршил

Сүүлийн гуч гаруй жилийн хугацаанд эхлээд интерферон-альфа, одоо НА (2) эмүүд гарч ирснээр архаг В хепатитын эмчилгээнд дэвшил гарсан *(Бүлэг 3.8: Вирүсийн эсрэг эмчилгээ, Хүснэгт 3.2)*. Одоогийн байдлаар вирүсийн эсрэг 7 эм (зургаан НА– ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин, түүнчлэн стандарт болон 2 хэлбэрийн пег-интерферон) архаг В хепатитын эмчилгээнд хэрэглэхээр зөвшөөрөгдсөн. Хэдийгээр НА-эмүүд нь ХВВ-ийн полимеразад үйлчилдэг ч, тэдний фармакокинетик, саатуулах хүч, дасал үүсэх төлөв нь ялгаатай байдаг. Ламивудин зэрэг дасал үүсгэх өндөр эрсдэлтэй НА-ийн өргөн хэрэглэх нь АВХ-ын эмчилгээ хийлгэж байсан хүмүүст эмийн дасал өндөр давтамжтай байсан.

АВХ-ын эмчилгээний гол зорилго нь элэгний даамжирсан өвчлөл, элэгний хатуурал, элэгний ээнэгшилээ алдсан хатуурал, болон элэгний дутагдал, элэгний хавдар болон цаашлаад үхэлд ч хүргэдэг элэгний үхжилт үрэвсэл болон элэгний соривжилыг бууруулахад (эргэн сайжруулах) оршино. Гэвч вирүсийн эсрэг эмчилгээний нөлөө, эмнэлзүйн үр дүнгийн талаарх туршилт судалгааны нотолгоо хомс байна. Иймээс урт хугацааны эмчилгээний үр нөлөөг тодорхойлоход ашигладаг үзүүлэлтүүдийг энэхүү үнэлгээнд ашигласан. Үүнд, *биохимийн үзүүлэлтүүд:* ийлдсийн АлАТ-ийн хэмжээ хэвийн болох нь элэгний үхжилт үрэвслийн сайжралыг илтгэх нарийвчлалын үзүүлэлт юм. *Вирүслогийн үзүүлэлтүүд:* БХ-ПГУ-аар ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал буурах, илрэхгүй болох, HBeAg арилах/сероконверси болох, ховор тохиолдолд HBsAg арилах/ сероконверси болох мөн орно.

Хэдийгээр НА-ууд ХВВ-ДНХ-ийн репликацийг хүчтэй саатуулагч нөлөөтэй ч гэсэн вирүсийн эсрэг эмчилгээ нь элэгний эсийн бөөмөн дэх вирүсийн РНХ-ийг транскрипцын эх хуулбар болдог сссДНХ-ийг бүрэн арилгаж чаддахгүй учраас ХВВ-ийн халдвар эмчлэгддэггүй. Иймээс ихэнх хүмүүст урт хугацааны НА эмчилгээ шаардагддаг. Хэдийгээр ИФН эмчилгээ нь хугацаа богино, HBsAg алга болох нь өндөр гэх мэт давуу талтай ч тарилгаар хэрэглэдэг учир хэрэглэхэд түвэгтэй, өртөг өндөр, гаж нөлөө ихтэй, болгоомжтой хяналт шаарддаг тул нөөц багатай орнуудад хэрэглэх боломж багатай эм юм. Ийм учраас ИФН-ийг энэ удирдамжинд эмчилгээний сонголтонд оруулаагүй юм. Мөн ИФН-ийг 1-ээс доош насны хүүхэд, жирэмсэн эхчүүдэд хэрэглэдэггүй.

6.2. Нотолгооны хураангуй

Асуулт: Энэхүү баримтын эргэмж судалгааны *(Вэб хавсралт 2: SRs6a, 6b, 6c, 6d-ийг хар)* гол зорилго нь урьд нь нуклеозид эмчилгээ хийгдэж байгаагүй HBeAg эерэг болон сөрөг архаг В хепатиттай хүмүүст өндөр идэвхтэй тэсвэржилт үүсэхээс хамгаалалттай (тенофовир, энтекавир) болон тэсвэржилт үүсэхэд хамгаалалт сулхан (ламивудин, телбивудин, адефовир) НА-ийн эмчилгээний үр дүнг хооронд харьцуулан үнэлэх байв. АлАТ-ийн хэмжээ хэвийн болох, ХВВ-ДНХ тодорхойлогдохгүй, HBeAg сероконверс болох, HBsAg арилах, фиброзын процесс эргэх, нас баралт буурах, эмийн сөрөг нөлөө, эмийн дасал үүсэлт зэргийг нь үндсэн тодорхойлогч үзүүлэлт болгон авч үзсэн. Энэ удирдамжинд ИФН, пег-ИФН-ыг нөөц боломж багатай орнуудад хэрэглэхэд хэцүү учраас оруулаагүй. Түүнчлэн ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, жирэмсэн эхчүүд, бамбай булчирхайн эмгэг, сэтгэцийн өөрчлөлт, хавсарсан эмгэгийн улмаас дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хийлгэж байгаа мөн 1-ээс доош насны хүүхдүүдэд ИФН хэрэглэгддэггүй.

Мета-анализ ба системчилсэн эргэмж судалгаа

Нотолгооны эргэмж судалгааг *(Вэб хавсралт 2: SRs6a ба 6c-ийг хар)* энтекавирыг адефовиртой (3), энтекавирыг ламивудинтай (4), энтекавирыг ламивудин болон адефовиртой (5), тенофовир адефовиртой (6) харьцуулан судалсан 47 туршилт судалгаа, 21 когорт судалгаа, 2 санамсаргүй туршилт судалгаан дээр үндэслэн хийсэн нийт 7 системчилсэн эргэмж анализаар хийсэн. Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатууралтай хүнд энтекавирыг ламивудинтай, ламивудин, адефовирын хослолтой (8) харьцуулсан 2 эргэмж судалгаа, 12 удаан хугацааны судалгаанд энтекавир, тенофовирын (9–19) үр дүн, аюулгүй байдлыг үнэлсэн судалгаа байсан. ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай үед тенофовир хэрэглэсэн 23 судалгааг үнэлсэн нэг эргэмж судалгаа, болон 1 хүүхэд, өсвөр насныханд тенофовир хэрэглэсэн туршилт судалгааны хэвлэгдсэн үр дүн байсан (21).

Энтекавир, тенофовирыг шууд харьцуулсан эмнэлзүйн хяналтат туршилт судалгаа байхгүй байсан ч метанализ сүлжээн дэх (NMA) *(Web appendix 2:SR6b)* Нэгдсэн Вант улсын үндэсний эрүүл мэнд болон анагаахын институтын (NICE) архаг В хепатитын удирдамж гаргахад хэрэглэгдсэн хамаарал бүхий (шууд болон шууд бус харьцуулалт мөн дэн болон хавсарсан эмчилгээний дэглэмийн харьцуулалт) (6, 22-54) үр дүнгүүд болон бусад бүх эмнэлзүйн хяналттай судалгаа эргэмж судалгаан дээр үндэслэн өөр өөр вирүсийн эсрэг эмчилгээг чанараар жагсаах болон харьцангуй үр дүнг шууд үнэлэх болон харьцуулах боломжтой болж байсан (55).

Энтекавир, тенофовирыг харьцуулсан судалгаанууд (энтекавирыг адефовиртэй, ламивудинтэй, ламивудин, адефовиртэй, тенофовирыг адефовиртэй): Энтекавирыг адефовиртэй (3), энтекавирыг ламивудинтэй (4) харьцуулан судалсан эргэмж судалгаанд энтекавир эмчилгээний 48, 72 долоо хоногийн явцад ХВВ-ДНХ илрэхгүй болох, элэгний эдийн бүтцэнд эерэг өөрчлөлт гарах (нотолгооны чанар дунд зэрэг), ийлдсэнд АлАТ-ийн хэмжээ хэвийн (нотолгооны чанар сул) болж буй нь өндөр хувьтай гарсан. Дараагийн энтекавирыг ламивудин, адефовирын хослолтой харьцуулсан эргэмж судалгаанд (5) 96 долоо хоногийн турш онцын ялгаа гараагүй ч энтекавир эмчилгээний үед HBeAg устах, сероконверс болох нь илүү байсан (RR 2.83; 95% CI 1.27– 6.33). HBeAg эерэг хүмүүст хийгдсэн тенофовир эмчилгээний туршилт судалгаанд (6) 48 дах долоо хоног дээр ХВВ-ДНХ дарангуйлагдах (<400 copies/mL), (RR 5.71; 95% CI 3.35–9.73 [73.8% vs 12.8%]), ийлдсийн АлАТ-ийн хэмжээ хэвийн болж байгаа (RR 1.25; 95% CI 1.01–1.55) илэрхий үр дүн ажиглагдсан. Дагаж судалсан, нээлттэй туршилт судалгаанд эхний үед, 5 дах жил дээр биопсийн шинжилгээ хийхэд 51%- д нь фиброзын процесс эргэх өөрчлөлт гарсан бол, элэгний хатууралтай байсан хүмүүсийн 76%-д элэгний хатуурал нэмэгдээгүй байна.

Мета-анализын сүлжээ: Мета-анализын сүлжээ судалгаанд *(Вэб хавсралт 2:SR6c-ыг хар)* нуклеозидын аналог хэрэглэж байгаагүй HBeAg эерэг 5073 хүн хамруулсан 21 харьцуулсан судалгаа, HBeAg сөрөг 2604 хүн хамруулсан 16 туршилт судалгааг оруулсан. RCT-ын нотолгоон дээр үндэслэн, сүлжээний мета-анализын судалгаанд зөвхөн тенофовир эмчилгээний 1 дэх жил дээр ХВВ-ДНХ тодорхойлогдохгүй болсон. Энэ үр дүн нь HBeAg эерэг (94.1%, 95% CI: 74.7–98.9%) болон HBeAg сөрөг (97.6%; 95% CI: 56.7–99.9%) үед аль алинд нь ажиглагдсан. Харин энтекавир эмчилгээний үед дээрх үр дүн нь HBeAg эерэг хүмүүсийн 64.5% (95% CI: 49.1–80.5%)-д HBeAg сөрөг хүмүүсийн 91.9% (95% CI: 87.3–95.1%)-д тодорхойлогдсон. Бусад вирүсийн эсрэг эмчилгээний үед дээрх үр дүн маш бага ажиглагдсан. Мета-анализын сүлжээг үнэлдэг NICE Technical Unit-ийн үнэлгээгээр үнэлэхэд нотолгооны чанар нь сайнаас маш сулын хооронд байсан.

Ээнэгшлээ алдсан элэгний эмгэгийн үе дэх нөлөө (Вэб хавсралт 2: SR6c-ыг хар): Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатууралтай, нуклеозидийн эмчилгээ хийлгэж байгаагүй хүмүүсийн дунд хийгдсэн энтекавирыг ламивудинтай харьцуулсан 13 туршилт судалгаа (7), энтекавирыг ламивудин, адефовиртай харьцуулсан 7 туршилт судалгаан (8) дээр үндэслэн энтекавирын эмчилгээний үр дүнг тодорхойлсон. Дээрх 2 (7, 8) эргэмж судалгаанаас харахад ХВВ-ДНХ тодорхойлогдохгүй болох, HBeAg-ийн сероконверс, эмийн дасал үүсэх (RR 0.10; 95% CI 0.04–0.24) шинжээр нь энтекавир эмчилгээг ламивудинтай (7) харьцуулахад илүү байсан бол ламивудин, адефовирын хослолтой (8) харьцуулахад ялгаагүй байсан. Нас баралтын хувьд ялгаа ажиглагдаагүй. Нотолгооны чанар нь сулаас дунд зэрэг байсан. Тенофовирын эмчилгээний үр дүнгийн нотолгоо хүлээгдэж байна.

Энтекавир, тенофовирын удаан хугацааны үр дүн: Нуклеозидын эмчилгээ хийлгэж байгаагүй насанд хүрэгчдийн дунд энтекавир, тенофовир удаан хугацааны эмчилгээний (эмчилгээний дараах 3, 5 дах жилд) үр дүнг энтекавир хэрэглэсэн 7 судалгаа (10–15, 56, 57) болон тенофовир адефовиртэй харьцуулсан 3 (6) урт хугацааны өргөтгөсөн туршилт судалгааг (18, 19) оруулаад нийт тенофовир хэрэглэсэн 5 судалгааны (9, 16–20) үр дүнгээр үнэлсэн. Энтекавир, тенофовир эмчилгээнээс хойш 3 болон 5 жилийн дараах нас баралтын хэмжээ (ЭТВ: 3% and 3.8%; ТДФ: 0.7% and 1.4%), элэгний эсийн хавдрын тохиолдол (ЭТВ: 3.9% and 6.6%; ТДФ: 1.4% and 2.4%), 5 жилийн дараах энтекавирын генотипээс шалтгаалсан эмийн дасал үүсэх тохиолдлын (0.8–1.2%), (11–13, 15) хуримтлагдсан хувь нь багассан. Гурван проспектив судалгаагаар тенофовирын үр дүн адилхан байсан ба судалгаанд хамрагдагсдын ихэнх нь элэгний хатууралгүй байсан юм. Удаан хугацааны дагаж судалсан судалгаагаар энтекавир эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүсийг эмчилгээ хийлгээгүй хүмүүстэй ялангуяа элэгний хатууралтай хүмүүстэй харьцуулахад эмнэлзүйн үр дүнгийн бүх эрсдэл (элэгний эсийн хавдар, элэгний шалтгаант нас баралт) буурч байгаа нь ажиглагдсан (57, 58). Бүх үр дүнгийн нотолгооны чанар сул байсан.

Бусад хүн амын бүлэг

ХВВ/ХДХВ хавсарсан халдварын (20) үед тенофовир хэрэглэсэн 23 ретроспектив, проспектив судалгааны эргэмж судалгаанд HBeAg эерэг хүмүүсээс илүү HBeAg сөрөг хүмүүсийн дунд тодорхой хугацааны туршид (1 жилд, 57.4% [95% CI: 53.0–61.7%]; 3 жилд, 85.6% [95% CI: 79.2–90.7%]) ХВВ-ДНХ дарангуйлагдах нь их байжээ. Энэ эргэмж судалгааны үр дүн нь 2013 онд ДЭМБ-ээс гаргасан РВЭЭ-ний удирдамжинд (59) *(Бүлэг 7.2: РВЭЭ-ий ямар зарчмыг ямар үед баримтлах вэ)* орсон бөгөөд тенофовир+ламивудин (эмтрицитабин)+ эфавиренз эмийн хослолыг өдөрт 1 удаа уух нь бусад 5 эмийг өдөрт 1-2 удаа уухаас илүү эмчилгээний болон вирүсийн хариу урвалын үр дүнгийн хувьд илүү сайн байна гэж өгүүлжээ.

Хүүхэд, өсвөр насныхан дунд хийсэн судалгаа: Нотолгооны энэ жижиг хэсэгт 2 туршилт судалгаа орсон. Өсвөр насныхны дунд плацебо хяналттай, тенофовирын RCT судалгаанд 72 долоо хоногийн туршид эмчилгээ хийхэд вирүсийн хариу урвал өндөр (89%), АлАТ-ийн хэмжээ хэвийн, эмийн дасал үүсээгүй үр дүн гарсан (21). Хүүхдүүдийн дундах плацебо хяналттай энтекавир эмчилгээний үр дүнгийн өөр нэг судалгаа *(AI463189 trial)* одоо явагдаж байгаа ч АНУ-ын эм, хүнсний агентлагын шинэ эмийн бүртгүүлэх мэдээллээс харахад энтекавир нь 48 дах долоо хоногт ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээг<50IU/mL хүртэл бууруулж, HBeAg-ийн сероконверс (24%-2%) болж, ийлдсийн АлАТ-ийн хэмжээг хэвийн (67%- 27%) болгож байжээ.

6.3. Зөвлөмжийн үндэслэл

Энтекавир болон тенофовир эмчилгээний үр ашиг ба хор нөлөөний тэнцэл

Архаг В хепатитын үед вирүсийн эсрэг эмчилгээний зорилго нь элэгний даамжирсан эмгэгээс үүдэлтэй нас баралт, өвчлөлийг бууруулах явдал юм. Удирдамж боловсруулах багийнхан эмийн дасал үүсэх эрсдэл багатай (Хүснэгт 6.1а) вирүсийн эсрэг идэвх өндөртэй эмийг (тенофовир, энтекавирийн аль нэг нь) эхний эгнээний эмчилгээнд хэрэглэхийг зөвлөх хэд хэдэн шалтгаан байсан. Үүнд:

1. Тенофовир, энтекавир нь (ламивудин, адефовиртэй харьцуулахад) нуклеоз(т)идын эмчилгээ хийлгэж байгаагүй HBeAg эерэг болон сөрөг архаг В хепатиттай хүмүүст (ХВВ/ХДХВ-хавсарсан халдвартай) ХВВ-ДНХ-ийг илрэхгүй болгох, ийлдсийн АлАТ-ийн хэмжээг хэвийн болгодог вирүсийн эсрэг хамгийн өндөр үр нөлөөтэй ХВВ-ийн репликацыг дарангуйлдаг болохыг дээрх метаанлиз болон эргэмж судалгаа харуулсан.

2. Элэгний фиброзод гистологийн түвшинд эргэх өөрчлөлт мөн ажиглагдсан. Гэхдээ богино хугацааны энэ үр дүнгүүд нь эмнэлзүйн туршилт судалгагаар нас баралтын түвшинд ялгаа байгаа эсэхийг хараахан тодруулаагүй байгаа ч удирдамж боловсруулах багийнхан ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг үр дүнтэйгээр мөн тогтвортойгоор дарангуйлах нь анхдагч гол үр дүн гэж тооцогдож болох ба эмчилгээний хариу үр дүнг тодорхойлогч үзүүлэлтээр авч болох юм гэж бодсон. *(Бүлэг 8: Эмчилгээг хэзээ зогсоох вэ).* Хэдийгээр үйлчлэл нь тодорхойгүй ч гэсэн НА эмүүд нь ХВВ-ДНХ-ийг дарангуйлж, өвчний явцыг бууруулж цөөн тохиолдолд HBeAg сероконверси болж (жилд 10–15%), ховор тохиолдолд HBsAg-ийг устгадаг. Мөн НА нь ээнэгшлээ алдсан элэгний эмгэгтэй хүмүүст эмнэлзүйн явцыг сайжруулж байж магадгүй.

3. Энэ эмүүд нь олон жилийн (5 жил) дагаж судалсан судалгаанд эмэнд тэсвэржилт үүсэх нь маш цөөн тохиолдсон бөгөөд тэсвэржилт үүсэх генетик хориг өндөр юм. Гэвч ламивудинд тэсвэртэй хүмүүсийн дунд энтекавирт дасал үүссэн тохиолдлууд гарсан.

4. Удаан хугацааны НА эмчилгээний анхаарал татах асуудал нь эмийн дасал үүсэх эрсдэл өндөртэй эмүүд ялангуяа ламивудин, адефовир, телбивудин зэрэг эмэнд дасалтай мутац үүсэх юм. Хэд хэдэн нийлсэн мутацууд нь солбицон дасал үүсгэн дараагийн шатны эмчилгээний сонголтыг хязгаарладаг. Ламивудин хэрэглэхэд 70-80%-д дасал үүссэн ба энэ нь нийт эмийн дасал үүссэн тохиолдлын 20%-ийг эзэлж байна (44, 60, 61). Олон эмэнд дасалтай хепатит В нь дагнасан дан эмчилгээг дараалуулан хэрэглэснээс ялангуяа ламивудин, адефовир, энтекавирыг удаан хугацаагаар дангаар нь хэрэглэснээс үүдэлтэй. Тенофовир хэрэглэсэн үед эмийн дасал үүссэн хепатит В вирүсийн ДНХ-полимераза

ферментийн аминхүчлийн солигдол нь одоог хүртэл тодорхойлогдоогүй бөгөөд эмчилгээний явцад сэдрэл үүсэх нь эмчилгээний горимыг дагаагүйгээс болдог. Үүнээс харахад тенофовир, энтекавир хэрэглэх үед эмийн дасал үүсэх маш бага магадлалтай байна. Гэсэн хэдий ч ламивудинд тэсвэртэй хүн амын дунд энтекавирт дасал үүсэх тохиолдол гарч байгаа учраас ламивудин өргөнөөр хэрэглэдэг Азийн орнуудад энтекавир хэрэглээг хязгаарлагдмал болгож байна.

5. Тенофовир, энтекавирыг хэрэглэхэд хялбар, гаж нөлөө бага, хордлогын хяналт бага шаарддаг зэрэг нь бага болон дунд орлоготой орнуудад хэрэглэх боломжийг бүрдүүлсэн. *(Бүлэг 9.2: Тенофовир, энтекавирын хордлогын хяналт).* Эмийн дасал үүсэх эрсдэл бага эмийг хэрэглэх үед ХВВ-ийн эмийн дасал үүсэлтийг илрүүлэх шинжилгээ шаардлагагүй.

6. Тенофовир, энтекавир хоёулаа хүүхдэд үр дүнтэй гэдэг нь харагдсан ч АВХ-тай хүүхдүүдийн цөөн хувь нь вирүсийн эсрэг эмчилгээнд орох заалтыг хангадаг. Тенофовирыг 12 ба түүнээс дээш насны хүүхдэд, энтекавирыг 2 ба түүнээс дээш насны хүүхдэд хэрэглэхээр зөвшөөрөгдсөн (Хүснэгт 6.1б-ыг үзнэ үү).

7. Жирэмсэн эхчүүд, сүрьеэтэй хүмүүс, ХДХВ/ХВВ-ийн хавсарсан халдвартай үед урвуу транскриптаз ферментийг дарангуйлагч тенофовир+ламивудины (эмтрицитабин) хослолыг хэрэглэх нь илүү сайн байсан нь тенофовирыг янз бүрийн бүлэг хүн амд хэрэглэхэд зохимж сайтайг харуулж байгаа юм.

ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай хүмүүст (Бүлэг 11.2: Хүн амын онцгой бүлгийн хүмүсийн эмчилгээ, үйлчилгээнд анхаарах зүйлс): 2013 онд ДЭМБ-ээс гарсан РВЭЭ-ийн удирдамжинд жирэмсэн эхчүүд, сүрьеэтэй, ХВВ-ын хавсарсан халдвартай хүмүүст тенофовир+ ламивудин (эмтриуитабин)+эфавиренз эмийн хослолыг зөвлөхдөө дараах шалтгаануудад үндэслэсэн байна.

- Бусад эмийг өдөрт 1-2 удаа уухаас илүү вирүсийн эсрэг үйлдэлтэй байсан.
- Жирэмсний эхний 3 сарын турш эфавиренз эмийг уухад бусад РВЭ–тэй харьцуулахад төрөлхийн гажиг үүсэх эрсдэл ихгүй.
- Энэ нь тогтсон туршлагатай нийлмэл 1 эм учир хэрэглэхэд хялбар.
- Жирэмсэн эхчүүд, сүрьеэтэй хүмүүс, ХДХВ/ХВВ-ийн хавсарсан халдвартай үед нуклеозидын урвуу транскриптаз ферментийг дарангуйлагч тенофовир+ламивудины (эмтрицитабин) хослолыг хэрэглэх нь илүү сайн байсан нь энэ зарчмыг янз бүрийн бүлэг хүн амд хэрэглэхэд зохицол сайтайг харуулж байгаа юм. ХДХВ/ХВВ-ийн хавсарсан халдварын үед нуклеозидын биш урвуу транскриптаз ферментийн хориглогч эфавирензийг хэрэглэх нь нэвирапинээс бага элэг хордуулах нөлөөтэй.

ИФН-той харьцуулахад НА эмчилгээний ач тус ба хор нөлөөний тэнцэл

ИФН-той (энэ удирдамжинд ороогүй) харьцуулахад НА эмчилгээний давуу тал нь хэрэглэхэд тохиромжтой тун, гаж нөлөө багатай, хямд зэрэг. Харин ихэнх хүн амд насан туршийн эмчилгээ шаарддаг, өртөг ихтэй *(Бүлэг 12: Үндэсний хөтөлбөрийн хэрэгжүүлэхэд анхаарах зүйлс)*, эмийн дасал үүсэх эрсдэл өндөр байгаа нь НА-ын дутагдалтай тал болж байна.

Удирдамж боловсруулах багийнхан ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал тодорхойлогдсон, генотип тогтоогдсон, ИФН байгаа, хэрэглэх боломжтой, ХДВ-ын хавсарсан халдвартай байх зэрэг нь ИФН-ийг богино хугацаанд хэрэглэх онцгой нөхцөл болж байна. Гэсэн хэдий ч ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, дэлүү томорсон байх, бамбай булчирхайн эмгэг, аутоиммун эмгэг, титэм судасны хүнд эмгэг, бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, жирэмсэн, татах өвчин, сэтгэцийн эмгэг, хавсарсан эмгэгийн улмаас эм уудаг, ретинопати, тромбоцитопени, лейкопенитэй байх нь ИФН-ийг хэрэглэх туйлын болон харьцангуй эсрэг заалт болдог. Мөн ИФН-ийг 1-ээс доош насны хүүхдүүдэд хэрэглэдэггүй.

Давуу тал болон үнэ цэнэ

Энтекавир, тенофовирын гаж нөлөө бага, хэрэглэхэд тохиромжтой, хордлогын хяналт бага шаарддаг зэрэг нь олон орны ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудын эрүүл мэндийн ажилчид болон хүн амд өргөнөөр хүлээн зөвшөөрөгдөж хэрэглэгдэх бололцоотой болгосон. Урт хугацааны эмчилгээ шаардлагтай хүн амын ихэнх хувьд нь ялангуяа эмнэлзүйн үр дүн, тавиланд тодорхой ач холбогдол харагдахгүй байгаа өвчтнүүдэд эмчилгээний горимыг дагах нь эрүүл мэндийн ажилтануудын байнгын хяналтанд тулгамдсан асуудал юм. *(Бүлэг 8: Эмчилгээ үр дүнгүй үед баримтлах 2-р шатны зарчим, Бүлэг 9.2: Энтекавир, тенофовирын хордлогын хяналт-ыг хар).* Нөгөөтэйгүүр, тенофовир нь ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал их, HBeAg эерэг болон сөрөг хүн амын ихэнх

хэсэгт ХВВ-ын репликацыг<15 IU/mL хүртэл дарангуйлж байсан нь нөөц хязгаарлагдмал орнуудад ХВВ-ДНХ-ийн байнгын хяналтын хэрэгцээг бууруулсан.

Нөөц бололцоог харгалзаж үзэх

Ерөнхийдөө бага болон дунд орлоготой ихэнх орнууд ялангуяа РВЭ үндэсний хөтөлбөртэй орнуудад тенофовир хүртээмжтэй, мөн хямд байдаг ба нэг хүн жилдээ хэрэглэх үнийн дүн нь 50-350 ам.доллар зарим Азийн орнуудад 500 ам.доллар орчим үнэтэй байдаг. Энтекавирын одоогийн үнэ нь өндөр байгаа ч гэсэн өдрийн хэрэглэх тун бага, патент шаардагдахгүй үйлдвэрлэдэг учраас илүү хямд үйлдвэрлэх боломжтой *(Бүлэг 12: Үндэсний хөтөлбөрийн хэрэгжүүлэхэд анхаарах зүйлс)*. Олон орнуудад эмийн дасал их үүссэнээс шалтгаалан нийт өртөг нь өндөр болдог ч гэсэн энтекавир болон тенофовирын өндөр үнээс үүдэн ламивудиныг өргөн хэрэглэсээр байна. Удирдамж боловсруулах багийнхан олон оронд РВЭЭ-ий хөтөлбөрөөс гадна, ХДХВ-ын хавсарсан халдваргүй хүмүүст тенофовир хэрэглэх нь хязгаарлагдмал байна гэж үзжээ. ХДХВ-ийн эмийн патентийн сантай гэрээ хийх замаар бага болон дунд орлогтой орнуудад тенофовирын үнийг бууруулж өргөнөөр худалдан авах боломжтой болж байгаа юм (ХВВ-ийн үед бас боломжтой).
Өдөрт 1 удаа уудаг, өндөр идэвхтэй эмийн дасал үүсгэхээс өндөр хоригтой, гаж нөлөө бага НА нь өвчтөнд хяналт хийж байгаа эмнэлэгийн мэргэжилтнүүдийн хяналтын ачаалалыг бууруулдаг. ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ үнэтэй (100-400 ам.доллар), ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ байнга хийгдэх боломжгүй улс орнуудад эмийн үр дүн, бөөр хордуулах нөлөөны хяналтыг хийх хамгийн бага давтамжын хугацаа тодорхой бус байсаар байна.

Хүснэгт 6.1.а Архаг В хепатиттай насанд хүрэгчдэд хэрэглэх эм болон тун *(Хүснэгт 9.1: Бөөрний үйл ажиллагааны алдагдалтай насанд хүрэгчдэд зөвлөх эмийн тун хүснэгтийг мөн үзнэ үү)*

Эм	Тун
Тенофовир	300 мг [a] өдөрт 1 удаа
Тенофовир+эмтрицитабин	Тенофовир 245 мг; эмтрицитабин 200 мг
Энтекавир (ламивудин хэрэглэж байгаагүй эсэнэгшлээ алдсан элэгний эмгэгийн үед)	0.5 мг өдөрт 1 удаа
Энтекавир (эсэнэгшлээ алдсан элэгний эмгэгтэй насанд хүрэгсэд)	1 мг өдөрт 1 удаа

[a]300 мг Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) нь 245 мг тенофовир дизопроксилтой, 136 мг тенофовиртой эквивалент хэмжээтэй.
Тенофовир алафенамид фумарат нь (TAF) ууж хэрэглэдэг тенофовирын урьдал бодис бөгөөд тенофовиртой харьцуулахад бөөр, яс хордуулах нөлөө бага.

Хүснэгт 6.1.б Архаг В хепатитын эмчилгээнд хэрэглэх эмүүд ба түүний хүүхдэд хэрэглэх тун *(Хүснэгт 9.1: Бөөрний эмгэгтэй насанд хүрэгчдэд зориулсан эмийн тун хүснэгтийг харна уу)*

Эм	Тун	
Тенофовир (12 ба түүнээс дээш насны 35 кг-аас дээш жинтэй хүүхэд)	300мг өдөрт 1 удаа	
	Уусмалаар өдөрт 1 удаа уух тун (mL)	
	Биеийн жин (кг)	Эхлэн эмчлүүлэгч хүүхдүүдэд
	10 to 11	3

Энтекавир (>2 насны, хамгийн багадаа 10кг жинтэй хүүхдэд хэрэглэнэ. Уусмал хэлбэрээр 30кг хүртэл жинтэй хүүхдэд уулгаж хэрэглэнэ)	>11 to 14	4
	>14 to 17	5
	>17 to 20	6
	>20 to 23	7
	>23 to 26	8
	>26 to 30	9
	>30	10

[a] Биеийн жин нь 30 кг-аас их байгаа хүүхдэд уусмал эмнээс 10 мл, шахмал эмнээс 0.5 мг тунгаар өдөрт 1 удаа өгнө.

Хүснэгт 6.2 ABX-тай насанд хүрэгчдийн эмчилгээнд хэрэглэх бусад эмийн тун

Эм	Тун
Телбивудин	600 мг-аар өдөрт 1 удаа
Ламивудин	300 мг-аар өдөрт 1 удаа
Адефовир	10 мг-аар өдөрт 1 удаа
Пег-ИФН-альфа-2а[b]	180 мкг долоо хоногт 1 удаа[a]
Пег-ИФН-альфа-2б[b]	0.5 эсвэй 1.0мкг/кг-аар долоо хоногт 1 удаа

[a] Креатинин клиренс 30мл/мин болж буурсан үед 135 мкг болгож бууруулна.

[b]ИФН эмчилгээний туйлын болон харьцангуй эсрэг заалтад ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал, гиперспленизм, бамбай булчирхайн эмгэг, аутоиммун эмгэг, титэм судасны хүнд эмгэг, бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, жирэмсэн, татах өвчин, сэтгэцийн эмгэг, хавсарсан эмгэгийн улмаас эм уудаг, ретинопати, тромбоцитопени, лейкопени орно. Мөн ИФН-ийг 1-ээс доош насны хүүхдүүдэд хэрэглэдэггүй

Цонх 6.2 Вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлэхийн өмнөх үнэлгээ

Өвчтөнтэй эмчилгээний талаар ярилцан ойлголцох, өвчтөнд нарийвчилсан үнэлгээ хийх нь вирүсийн эсрэг эмчилгээ амжилттай болоход шийдвэрлэх нөлөө үзүүлнэ. *Цонх 5.1, Бүлэг 5-д* вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийхээс өмнөх бэлтгэл, зөвлөгөөг нэгтгэсэн. Үүнд: элэгний өвчний хүндрэл үе шатын үнэлгээ; вирүсийн репликацийн хэмжээ, хавсарсан эмгэгийн байдал, ХВВ-ын бусдад халдвар дамжихаас урьдчилсан сэргийлэх арга хэмжээнүүд, амьдралын хэв маягийн талаарх ярилцлага; эмчилгээ эхлэхэд бэлтгэх тусгай ярилцлага; бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын эрсдлийн үнэлгээ, бөөрний суурь үйл ажиллагааны үзүүлэлт зэрэг орно.

ЦОНХ 6.3 Вирүсийн эсрэг эмчилгээний зарчмын хяналт

Вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимын хяналт нь АВХ-ын урт хугацааны менежментэд чухал юм. Эмчийн үзлэг бүр нь эмчилгээний зарчмыг дэмжих, үнэлэх боломжтой харин бүс нутгаас шалтгаалан хосолсон арга замууд шаардлагатай байж болох юм.

Өөрийн мэдээлэл: Хүмүүс, тэдний асран хамгаалагчдаас сүүлчийн үзлэгээс хойш хэдэн өдөр эмээ ямар тунгаар уугаагүйг тодруулснаар баримтлах горимыг хэр зэрэг дагаж мөрдөж байгааг үнэлдэг. Ихэвчлэн энэ аргыг хэрэглэдэг ч өвчтнүүд тасалсан эмээ санахгүй байх, эсвэл хэлдэггүй. Вирүсийн эсрэг эмчилгээг тогтоосон тунгаар хэрэглэхээсний ач холбогдлын талаар ярилцах болон уугаагүй тунгын талаар шударгаар эргэн мэдээлэх эмнэлзүйн орчинг бүрдүүлэх нь хяналтын үр нөлөөнд чухал юм.

Вирүсийн ачааллын хяналт: ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох нь эмчилгээний зарчмыг баримтлаагүйгээс болон бусад шалтгаанаар эмчилгээ үр дүнгүй болсныг оношлох, батлах хамгийн тохиромжтой арга юм. Вирүсийн ачааллын шинжилгээ нь эрүүл мэндийн үйлчилгээ үзүүлэгчид тухайн үед өвчтөний эмчилгээний горимыг дагахгүй байгааг тухайн цаг хугацаанд хяналт хийх боломж олгодог , иймээс бусад арга замуудтай хавсран хэрэглэх хэрэгтэй.

Эмийн хэрэглээний бүртгэл: Эмийн хэрэглээний бүртгэл нь вирүсийн эсрэг эмээ авч буй өвчтөнүүдийн талаар мэдээлэлээр хангадаг. Тодорхой давтамжгүй хугацаагаар эм дахин авах нь өвчтөн эмчилгээний горимыг дагаж мөрдөхгүй байгааг илтгэх бөгөөд зарим орнуудад үзлэгт хамрагдах үедээ л эмээ авах тохиолдол байдаг. Эрүүл мэндийн ажилчид эм дахин олгох бүртгэлийг гол үндэс болгох нь хяналтын үнэлгээг хэт үнэлсэн болдог учраас бусад аргуудтай хамт хэрэглэх нь зүйтэй. Энтекавир, тенофовирын удаан хугацааны эмчилгээний үед үр дүн, бөөрний хордлогыг хянахын тулд байнгын хяналт шаарддаг. Бүлэг 9.2: Тенофовир, энтекавирын хордлогын хяналт-ыг хар

Нэмэлт судалгааны шаардлагатай асуудлууд

- Ялангуяа бага ба дунд орлоготой орнуудад архаг хепатит В-ийн шалтгаант өвчлөл, нас баралтын үед вирүсийн эсрэг эмийн үр дүнг үнэлэх.

- Архаг В хепатиттай хүмүүст энтекавир, тенофовир хэрэглэх эмчилгээний болон өртөг-үр дүнгийн судалгааг явуулах, ялангуяа Сахар орчмын орнуудад мөн тэр тусмаа вирүсийн эсрэг эмчилгээнд орох заалттай хүүхдүүдийн дунд судалгаа хийsх

- ХВВ-ийн тогтвортой усталт, эмчилгээг зогсоох боломжийг олгохын тулд вирүсийн эсрэг эмчилгээний зарчимыг өргөнөөр хөгжүүлэх болон үнэлэх. Үүнд халдварлагдсан эсэд шууд нөлөөлөх, ХВВ-өвөрмөц дархлааны дасан зохицогч хариуг идэвхжүүлэгч шинэ дархлаанд тулгуурласан эмчилгээний зарчим болон дархлааны системийн элгэний өөрийн (intrahepatic innate) дархлааг өдөөх эмчилгээний стратеги гэх мэт.

7. ЗӨВЛӨМЖ. ЭМЧИЛГЭЭ ҮР ДҮНГҮЙ БОЛСОН ҮЕИЙН МЕНЕЖМЕНТ ВИРҮСИЙН ЭСРЭГ ХОЁРДАХ ЭГНЭЭНИЙ ЭМЧИЛГЭЭ

Зөвлөмж

Вирүсийн эсрэг эмчилгээ болох ламивудин, энтекавир, адефовир, телбивудин зэрэг эмнүүдэд үр дүнгүй болон дасал болсон[a,b,c] (өөрөөр хэлбэл өмнө нь эдгээр эмүүдийг хэрэглэж байсан эсвэл үр дүн муутай байсан) байж болзошгүй эсвэл батлагдсан хүмүүсийн эмийг тенофовироор солихыг санал болгоно. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

Эмчилгээ үр дүнгүй болох: анхдагч болон хоёрдогч байж болно.

ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ хийх боломжтой нөхцөлд: Эмчилгээ эхэлснээс хойш 3 сарын дотор ХВВ-ДНХ-ын түвшин 1 x $\log_{10}$IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр буураагүй тохиолдолд вирүсийн эсрэг эмчилгээний анхдагч үр дүнгүй байдал гэж тодорхойлж болно. Вирүсийн эсрэг эмчилгээний эхний үр дүн илэрсэн (ийлдсийн ХВВ-ДНХ 1 x $\log_{10}$IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр буурсан) хүмүүст ХВВ-ДНХ хамгийн багадаа 1 x $\log_{10}$IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр дахин ихсэхийг вирүсийн эсрэг эмчилгээний хоёрдогч үр дүнгүй байдал гэж үзнэ.

ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ хийх боломжгүй нөхцөлд: Дараах хүчин зүйлүүдэд үндэслэн эмчилгээ үр дүнгүй болох, вирүсийн эсрэг эмэнд дасал үүссэн байх магадлалыг сэжиглэж болно. Үүнд: Дасал үүсгэх босго багатай эмүүдийг сонгон хэрэглэх, эмчилгээний зөвлөмж зааврыг муу дагаж баримтлах, лабораторийн шинжилгээнд ийлдсийн аминотрансферазын түвшин ихсэх эсвэл элэгний өвчин даамжирч байгаа нь батлагдсан. Тайлбар: АлАТ-ын түвшин ихсэх нь хожуу тохиолдох хандлагатай байдаг бөгөөд энэ нь дасал үүссэнийг урьдчилан таамаглахад харьцангуй муу маркер юм. ХВВ-ДНХ полимеразагийн дараалллыг тогтоож, вирүсийн эсрэг эмэнд дасал болгодог генетикийн өөрчлөлт маркерийг тодорхойлсноор вирүсийн эсрэг эмэнд үр дүнгүй болохыг батална.

[b]Вирүсийн эсрэг эмэнд дасал үүссэн байж болзошгүй болон дасал үүссэн бүх хүмүүс эмчилгээний горимыг дагаж мөрдөхийг дахин бататгах хэрэгтэй. *(Бүлэг 6, Цонх 6.2, вирүсийн эсрэг эмчилгээний хяналт шинжилгээг дагаж мөрдөх).*

[c]Зарим улс орон, эрүүл мэндийн үйлчилгээ үзүүлэгчид эмчилгээ үр дүнгүй болох нь нотлогдохоос өмнө одоогийн хэрэглэж байгаа дасал үүсгэж болзошгүй вирүсийн эсрэг эмийг тенофовироор солин хэрэглэхийг зөвлөж байна. Гэхдээ тэдгээр удирдамжинд албан ёсоор зөвлөмж оруулаагүй.

[d] Адефовирт дасал үүссэн тохиолдолд тенофовир, энтекавирын аль нэгээр солин хэрэглэж болно.

[e]Одоогоор тенофовирт дасал үүссэн ямар ч мэдээлэл байхгүй байна. Хэрвээ эмчилгээнд анхдагч хариу урвал үзүүлэхгүй байвал эмчилгээний горимыг хянаж бататгах хэрэгтэй. Тиймээс одоогийн байдлаар өөр эмээр сольж хэрэглэх нэг ч заалт байхгүй байна.

7.1. Оршил

Удаан хугацааны НА эмийн хэрэглээ нь вирүсийн эсрэг эмэнд тэсвэртэй, мутаци үүсгэх шалтгаан юм. ХВВ нь репликацийн өндөр давтамжтай бөгөөд өдөр бүр $10^{10\text{-}12}$ хүртэл мутаци үүсгэдэг. Эмчилгээний эхэнд ХВВ-ДНХ-ийн түвшин өндөр, эмчилгээний үргэлжлэх хугацаа урт, ХВВ-ДНХ түвшин эмчилгээний явцад удаан буурч буй хүмүүст эмийн дасал өндөр хувьтай байгаа нь ажиглагдсан (1, 2). ХВВ полимеразын хэд хэдэн эмэнд дасалтай мутаци нь нэг болон түүнээс олон НА-ын үр нөлөөг бууруулснаар олон эмэнд солбицох дасал үүсгэн цаашдын эмчилгээний сонголтыг хязгаарладаг. Дасал үүсгэх эрсдэл өндөртэй НА (ламивудин, адеповир,телбивудин) эмүүдийг (3-8) дангаар нь дараалан эмчилгээнд хэрэглэх нь гол эрсдэл болно. Нэгэнт эмэнд дасалтай мутаци үүссэн бол эдгээр нь вирүсийн популяци дотор хадгалаатай байдаг ба ижил төрлийн вирүсийн эсрэг эм болон солбицох дасал үүсгэдэг эмийг хэрэглэхэд дахин сэргэдэг. Вирүсийн эсрэг эмэнд дасал үүсэх нь ихэвчлэн ХВВ-ДНХ түвшин нэмэгдэх эсвэл эмчилгээний эхний үр дүнгийн дараа вирүс дахин идэвхжихэд хүргэдэг ба энэ нь биохимийн шинжилгээнд АлАТ-ын түвшин ихсэх зарим тохиолдолд элэгний үрэвсэл хурцдах элэгний үйл ажиллагааны ээнэгшил алдагдах (6) даамжрах шинжээр илэрнэ. Ерөнхийдөө урьд нь ламивудин, телбивудин хэрэглэж байсан хүмүүсийн эмчилгээний менежмент нь олон эмүүдэд дасал үүссэн НА эмүүдийн (1, 7, 8) тухай мэдлэг болон НА тенофовир, энтекавирын инвитро болон инвиво орчинд тогтоосон нөлөөн дээр суурилдаг. Зургаан НА (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир,

эмтрицитабин) батлагдсанаас ламивудин дасал үүсгэх нь хамгийн өндөр байсан бол энтекавир маш бага (урьд нь ламивудин, адефовир хэрэглэж байсан хүмүүсээс бусад) тенофовирт одоогоор дасал үүсээгүй байна. Зарим орнуудад ХВВ-ДНХ-ийн түвшин өндөр, АВХ-тэй хүмүүст ламивудиныг өргөнөөр хэрэглэсэн нь ламивудинд дасалтай АВХ маш ихээр бий болоход хүргэсэн. ХВВ-ийн халдварын тархалт өндөр Ази Номхон далайн орнуудад ХВВ голдуу эхээс урагт болон бага насанд халдварладаг ба ламивудин, адефовирыг 2-р шатны (1, 2, 9–15) зохих горимыг баримтлалтгүйгээр өргөнөөр хэрэглэдэг нь ламивудинд дасал үүсэхэд чухал нөлөө үзүүлж байна.

7.2. Нотолгооны хураангуй

Асуулт: Нотлох баримтын тоймын гол зорилго нь дасал үүсгэх босго багатай эмээр (ламивудин, телбивудин, адефовир) *(Хавсралт 2:SRs7, 6б ба 6d)* эмчлэгдэж байсан хүмүүст эмэнд дасал үүссэний улмаас эмчилгээ үр дүнгүй болох үеийн эмчилгээний менежментэд хамгийн үр дүнтэй эмчилгээний горимыг олох явдал юм. Судлаачид дасал үүсгэх босго өндөр эмээр (тенофовир, энтекавир) солих, хуучин эмэн дээр хавсарч эм өгөх (хосолсон эмчилгээ), дасал үүсгэх босго багатай эмийг (ламивудин, телбивудин, адефовир) үргэлжлүүлэн өгөхийг харьцуулж дүгнэлт хийсэн. Гол үр дүнг АлАТ-ийн түвшин хэвийн болох, ХВВ-ДНХ тодорхойлогдохгүй болох, HBeAg сероконверс болох, HBsAg илрэхгүй болох, сорвижилт буурах, нас баралт, ноцтой гаж нөлөө, эмэнд дасал үүсэх зэрэгт үндэслэн тогтоосон.

Системчилсэн үнэлгээ судалгаа болон сүлжээний метанализ

Системчилсэн үнэлгээ судалгаа нь *(Вэб Хавсралт 2: SR7)* нэг системчилсэн үнэлгээ (16), 5 санамсаргүй сонголттой, харьцуулсан контролт клиник судалгаа (RCT) болон Хятад болон Өмнөд Солонгост хийгдсэн 3 санамсаргүй-биш судалгаа, мөн нилээн хэдэн ламивудинд дасал үүссэн эсвэл ламивудинд хэсэгчилж хариу үзүүлсэн өвчтнүүд дээр хийгдсэн судалгааг (17–23) хамруулсан болно. Энд оруулсан судалгаануудад энтекавирын үр нөлөөг ламивудиныг үргэлжлүүлэн хэрэглэсэн, ламивудин дээр адефовирыг нэмж хослуулах эсвэл ламивудин дээр адефовирын хосолсон эмчилгээ, адефовир дээр ламивудин нэмж үргэлжлүүлэн хэрэглэсэн үр дүнг харьцуулан судалсан байна.

Эмчилгээг энтекавираар сольсоноор (ламивудиныг үргэлжлүүлэн хэрэглэхтэй харьцуулахад) 96 долоо хоногийн (17–20) дараа вирүсийн ачаалал тоолох шинжилгээ болон биохимийн шинжилгээ эрс сайжирсан. Гэвч энтекавирыг 5 жил хэрэглэхэд дасал үүсэх давтамж өндөр байгаа нь ажиглагдсан. Үр дүн нь нарийвчлал багатайгаас шалтгаалж нотолгооны чанар нь дун зэрэг байна. Энэ системчилсэн үнэлгээнд 48 долоо хоногийн дараах энтекавирын эмчилгээг ламивудин дээр адефовир нэмж хэрэглэсэн үр дүнтэй харьцуулахад ямар нэгэн зөрөө байгаагүй (ХВВ-ДНХ ачаалал тоологдохгүй байх, АлАТ-ийн түвшин хэвийн болох, HBeAg сероконверси болох (16). Энэ нотолгооны чанар маш сулаас сул хүртэл байсан.

Сүлжээний мэтаанализ: Тенофовир болон энтекавир нь санамсаргүй сонголттой, харьцуулсан контролт клиник судалгаагаар шууд харьцуулалт хийгдээгүй тул Их Британийн NICE АВХ-ийн удирдамж боловсруулахад ашигласан холбогдох бүх RCT-ийн нэгдсэн тоймд үндэслэн(шууд болон шууд бус эмчилгээг дан, хосолсон, дарааллasан эмчилгээтэй аль алиныг харьцуулах) янз бүрийн вирүсийн эсрэг эмчилгээнүүдийг эрэмбэлэн, харьцангуй үр дүнг тооцоолох, шууд харьцуулах боломжтой болсон *(Вэб Хавсралт 2:SR6b)* (33). Эмчилгээ нь дасал үүсгэх босго өндөр НА-аар солих, эсвэл тенофовир, энтекавир, адефовир, ламивудин, тэлбивудин, эмтрицитабин (тенофовиртой хослуулах) зэрэг эмтэй хавсран хэрэглэсэн эмчилгээг харьцуулсан.

Долоон RCT-д HBeAg-эерэг, ламивудинд дасалтай ХВВ-ДНХ ачаалал тоологдохгүй 919 хүн(<300 copies /мл[өөрөөр хэлбэл 60IU/mL]), 6 судалгаанд нийт HBeAg сероконверси болсон 771 хүний (33) үр дүнг хосолсон аргаар харьцуулалт хийсэн. Бүх эмчилгээний үр дүнг тооцоход тенофовир эмчилгээний дараа энтекавир адефовирын хослол нь эмчилгээний эхний жилийн төгсгөлд ХВВ-ДНХ илрэхгүй болох (тус бүр 66.2% болон 33.8%), HBeAg сероконверси болох (тус бүр 39.8% болон 31.2%) хамгийн өндөр магадлалтай байлаа. Ламивудинд дасалтай хүмүүст тенофовир нэг жил хэрэглэсний дараа 89% (95% CI: 51.8–98.2%)-д нь ХВВ-ДНХ илрэхгүй, 17,6% (95% CI: 1.4–74.9%)-д нь HBeAg сероконверси болжээ. Ламивудинд тэсвэртэй, HBeAg сөрөг хүмүүст сүлжээний метаанализ хийгдээгүй. Шууд нотлох баримтын чанар дундаас маш сул хүртэл үнэлэгдсэн.

7.3 Зөвлөмжийн үндэслэл

Үр ашиг болон хор уршгийн тэнцэл

Удирдамж боловсруулах багийнхан зарим улс оронд ламивудин болон эмэнд дасал үүсгэх босго багатай эмүүдийг АВХ-ийн эхний эгнээний эмчилгээнд өргөнөөр хэрэглэх нь эмэнд дасалтай АВХ үүсэхэд хүргэж байна гэдгийг тогтоосон. Удирдамж боловсруулах багийнхан эмэнд дасалтай АВХ-ыг эмчлэхэд солбицох дасал үүсгэдэггүй хамгийн хүчтэй эмийг хэрэглэх хэрэгтэйг зааcан. Тийм учраас дараах хэд хэдэн шалтгааны улмаас ламивудинд дасал болсон нь сэжиглэгдсэн болон батлагдсан хүнд тенофовироор эмчилгээг солих нь хамгийн үр дүнтэй гэдгийг зөвлөлөө.

1. Хэдийгээр эмэнд дасал болсон хүмүүст тенофовир эмчилгээний үр дүнг RCT судалгаагаар шууд үнэлсэн нотолгоо байхгүй боловч сүлжээний метанализд бусад бүх вирүсийн эсрэг эмийг авч үзэхэд тенофивир нь ламивудины дасалтай хүмүүст 1 жилийн эмчилгээгээр ХВВ ДНХ ачаалал тоологдохгүй байх хамгийн өндөр магадлалтай нь байсан. Удирдамж боловсруулах баг хэдийгээр нотолгоо баримт байгаагүй боловч HBeAg сөрөг хүмүүст ч мөн эмчилгээг тенофовироор солих шаардлагатай гэж үзсэн. Энэ нь өвчний даамжралтанд сайн нөлөөтэй ба эмийн дасал дамжих боломжийг бууруулна.

2. Вирүсийн эсрэг үр дүн муутай эмээр үргэлжлүүлэн эмчлэх нь ХВВ-ДНХ цаашид үржих ба элэгний хатуурал, элэгний эмгэгийн төгсгөлийн шат, элэгний хорт хавдар болтлоо өвчин даамжрах эрсдлийг нэмэгдүүлдэг.

3. Тенофовирыг хэрэглэхэд солбицох дасал үүсгэдэггүйгээс гадна ХВВ-ийн мутациас эмэнд дасал үүсэх селекци явагдах ба ХВВ-ын эмэнд дасалтай мутант хөгжихөөс зайлсхийдэг. Эмнэлзүйн болон молекулын судалгаа нь ламивудинд (L180M + M204V/I) дасалтай байх нь телбивудин болон энтекавирт солбицон дасал үүсгэдэг ч тенофовирт дасал үүсгэдэггүй болохыг харуулж байна. Түүнчлэн эмчилгээ хийлгэж байгаагүй хүмүүст энтекавир хэрэглэхэд эмийн дасал үүсэх, эмчилгээ үр дүнгүй болох нь ховор боловч ламивудинд дасалтай хүмүүс энтекавирт дасал болох нь элбэг байдаг. Иймээс удирдамж боловсруулах багийнхан ламивудинд дасалтай (34) гэж сэжиглэж буй эсвэл нотлогдсон хүмүүст энтекавир хэрэглэж болохгүй гэж зөвлөсөн.

4. Энтекавир, тенофовир эмийг горимын дагуу эхлэн хэрэглэж буй хүмүүст эмчилгээний анхдагч үр дүнгүй байдал гарах нь ховор боловч урьд нь ламивудин, адефовир, телбивудинээр эмчлэгдэж байсан хүмүүст тохиолдож болно. Ламивудинд дасалтай АВХ-тай хүмүүст адефовир, телбивудин, энтекавирыг эмчилгээнд дараалуулж хэрэглэх нь олон эмэнд дасалтай АВХ үүсэхэд хүргэдэг ба аль болох үүнээс зайлсхийх хэрэгтэй.

5. Ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавирт дасалтай болсон хүнд тенофовирын дан эмчилгээ сонгох нь эмийн хангамж, эмнэлзүйн менежментийг хялбаршуулж байна.

6. Системчилсэн үнэлгээ судалгаанаас ламивудинд тэсвэртэй тохиолдолд НА-ын хослолыг эсвэл НА нэмэлтээр хэрэглэх нь ач холбогдолтой гэсэн сул нотолгоо гаргажээ.

7. ХДХВ-ын халдварын (ХВВ халдварт бас боломжтой) үед хэрэглэх зорилгоор эмнэлгийн патентын товчоотой (Medicine patent pool) хийсэн зөвшөөрөл зэрэг олон аргаар эмийн үнэ бууруулж болох учраас бага болон дунд орлоготой орнуудад тенофовирыг хямдаар өргөн хэрэглэх боломжтой.

8. Удирдамж боловсруулах багийнхан вирүс идэвхжих хамгийн түгээмэл шалтгаан нь эмчилгээний горимыг чанд баримтлаагүйтэй холбоотй гэж тогтоосон. Ийм учраас ялангуяа вирүсийн идэвхжил илэрсэн хүмүүст эмчилгээний горимыг баримтлахад тогтмол үзлэгийг зөвлөдөг.

9. Багийнхан ламивудинд дасал үүсэлтийг бууруулах хамгийн үр дүнтэй арга нь дасал үүсгэх босго өндөр эмийг эмчилгээний эхний шатанд хэрэглэх нь зүйтэй гэж тогтоосон. Удирдамж

боловсруулах багийнхан зарим орнууд, эмч нар эмчилгээ үр дүнгүй болох нь нотлогдохоос өмнө дасал үүсгэх босго бага эмүүдийг тенофовироор солихыг санал болгож буйг тогтоосон боловч албан ёсны зөвлөмж гаргаагүй.

Нөөц бололцоог харгалзаж үзэх

Эмийн зардал: Бүлэг 6: Вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээнүүд: нөөцийн асуудлууд.

Эмчилгээний үр дүнгүй байдлыг оношлох: ХВВ-ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох, эмийн даслыг шинжлэх нь ХВВ-ийн генотипийн тэсвэржилт, эмчилгээний үр дүнгүй байдлыг батлах үндэс боловч бага болон дунд орлоготой орнуудад туйлийн хязгаарлагдмал юм. Иймд эдгээр орнуудад эмнэлзүйн шинжүүд зарим тохиолдолд ийлдсийн аминотрансферазын ихсэлтэд үндэслэн эмийн дасал үүсч буйг тодорхойлж болно. АлАТ-ын түвшин ихсэх нь хожуу тохиолдох хандлагатай байдаг бөгөөд энэ нь дасал үүссэнийг урьдчилан таамаглахад харьцангуй муу маркер юм (35). Эмэнд дасал үүссэнийг тодорхойлох боломжгүй улс оронд эмчилгээг тенофовироор солих нь өртгийг нэмэгдүүлэхгүй ч энэ нь Азид өөр байж болох юм.

ЦОНХ 7.1 Эмчилгээний үр дүнгүй байдлыг оношлох

Вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимыг чанд баримталж байгаа эсэхийг хянах байх нь АВХ-ийн урт хугацааны үр дүнтэй менежментийн салшгүй хэсэг юм. Эмнэлгийн ээлжит үзлэг бүр нь эмчилгээний горимыг үнэлэх, дэмжих боломж ба орон нутгийн нөхцөл байдлаас хамааран бусад аргуудыг хослуулан ашиглах шаардлага үүсч болно.

Эмчилгээний горимыг чанд мөрдөх: Вирүсийн эсрэг дасал үүссэн байж болзошгүй болон батлагдсан бүх хүмүүст эмчилгээний горимыг дагаж мөрдөхийг сайтар сануулах хэрэгтэй. *(Бүлэг 6, Цонх 6.2, Вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимын хяналт).*

Эмчилгээний үр дүнгүй байдлыг оношлох:

ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ хийх боломжтой нөхцөлд: Эмчилгээ эхэлснээс хойш 3 сарын дотор ХВВ-ДНХ-ын түвшин 1 x log_{10}IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр буураагүй тохиолдолд вирүсийн эсрэг эмчилгээний анхдагч үр дүнгүй байдал гэж тодорхойлж болно. Вирүсийн эсрэг эмчилгээний эхний үр дүн илэрсэн (ийлдсийн ХВВ-ДНХ 1xlog10IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр буурсан) хүмүүст ХВВ-ДНХ хамгийн багадаа 1 x log_{10}IU/mL-ээс дээш хэмжээгээр дахин ихсэхийг вирүсийн эсрэг эмчилгээний хоёрдогч үр дүнгүй байдал гэж үзнэ.

ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал тодорхойлох шинжилгээ хийх боломжгүй нөхцөлд: Дараах хүчин зүйлүүдэд үндэслэн эмчилгээ үр дүнгүй болох, вирүсийн эсрэг эмэнд дасал үүссэн байх магадлалыг сэжиглэж болно. Үүнд: Дасал үүсгэх босго багатай эмүүдийг сонгон хэрэглэх, эмчилгээний зөвлөмж зааврыг муу дагаж баримтлах, лабораторийн шинжилгээнд ийлдсийн аминотрансферазын түвшин ихсэх эсвэл элэгний өвчин даамжирч байгаа нь батлагдсан.
Тайлбар: АлАТ-ын түвшин ихсэх нь хожуу тохиолдох хандлагатай байдаг бөгөөд энэ нь дасал үүссэнийг урьдчилан таамаглахад харьцангуй муу маркер юм. ХВВ-ДНХ полимеразагийн дарааллыг тогтоож, вирүсийн эсрэг эмэнд дасалтай болгодог генетикийн өвөрмөц маркерийг тодорхойлсноор вирүсийн эсрэг эмэнд үр дүнгүй болохыг батална.

Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд

- Цаашид генотип, фенотипийн тэсвэржилт үүсч буйг тодорхойлогч бусад маркерууд, АлАТ-ын түвшинг хянах урьдчилан таамаглах боломжийг үнэлэх.
- Эмчилгээ үр дүнгүй болсон хүмүүст дасал үүсгэх босго өндөр эмийн эмчилгээний нөлөө, гистологийн сайжрал, дараагийн эмэнд дасал үүсэх байдал, гаж нөлөө зэрэг бусад чухал хүчин зүйлийг үнэлэх.

8. ЗӨВЛӨМЖ: ЭМЧИЛГЭЭГ ХЭДИЙД ЗОГСООХ

Бүлэг 9: Хяналт шинжилгээ болон Бүлэг 6: Цонх 6.2. Вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимын биелэлтийг хянаж үнэлэх зэргийг давхар харах

ЗӨВЛӨМЖ

Амьдралын турш дахь НА эмчилгээ

- Эмнэлзүйн нотолгоон (эсвэл насанд хүрэгчдэд APRI оноо>2) дээр үндэслэж циррозтой[а] гэж оношлогдсон бүх хүмүүст нуклеоз(т)идын аналогийн (НА) эмчилгээг амьдарлын туршид хийх шаардлагатай байдаг ба өвчин дахин идэвхжих эрсдлээс шалтгаалан вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсоож болохгүй юм. Өвчний дахин сэдрэл нь архаг элэгний эмгэг дээр суурилсан цочмог хүнд хэлбэрийн элэгний гэмтэлд хүргэдэг. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

Эмчилгээг зогсоох

- НА эмчилгээг зогсоох тухай доорх тодорхой тохиолдлуудыг харгалзан үзэж болно:
  - Циррозын эмнэл зүйн шинжгүй хүмүүс[а] (буюу насанд хүрэгчдийн хувьд APRI ≤2 оноог үндэслэнэ);
  - Мөн вирүсийн дахин идэвхжилтийг хянах урт хугацааны туршид хянах дагах судалгаанд хамрагдаж чадах хүмүүс
  - ба хэрвээ HBeAg устсан болон anti-HBe сероконверси болсон нотолгоо байгаа (эхлээд HBeAg эерэг байсан хүмүүст), мөн хамгийн багадаа нэмэлт 1 жилийн эмчилгээг гүйцээсэн бол
  - ба тогтвортой хэвийн АлАТ-ын түвшин[б] болон ХВВ-ДНХ тогтвортой илрэхгүй байгаа тохиолдолд (шинжилгээ боломжтой нөхцөлд)

    - *ХВВ-ДНХ ачаалал тодорхойлох боломжгүй нөхцөлд:* Тогтвортой HBsAg-ны усталт болсон нотолгоо бүхий хүнд, хамгийн багадаа нэмэлт нэг жилийн эмчилгээг дууссаны дараагаар өмнөх HBeAg-ийн статусыг үл харгалзан НА эмчилгээг зогсоох талаар харгалзан үзэж болно. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*

Дахин эмчилгээ

- НА эмчилгээг зогсоосны дараа өвчин дахин сэдэрч болох юм. Хэрвээ дахин идэвхжилттэй холбоотой шинж тэмдэгүүд илэрвэл эмчилгээг дахин хийхийг зөвлөдөг (HBsAg эсвэл HBeAg эерэг болох, АлАТ-ын хэмжээ нэмэгдэх, эсвэл ХВВ-ДНХ дахин илрэх) (ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ боломжтой үед[в]). *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*

[а]*Ээнэгшилээ алдсан циррозын эмнэлзүйн шинж тэмдэгүүд:* үүдэн венийн даралт ихсэлт (асцит, венийн судаснаас цус алдах, элэгний энцефалопати), цус бүлэгнэлтийн алдагдал, эсвэл элэгний дутагдал (шарлалт). Хүндэрсэн элэгний өвчин/циррозын эмнэлзүйн бусад шинж тэмдгүүдэд: элэг томрох, дэлүү томрох, загатнах, ядарч сульдах, үе мөчөөр өвдөх, гарын алга улайх болон хаван зэрэг багтана.

[б]АВХ-тэй хүмүүст АлАТ-ын хэмжээ хэлбэлзэлтэй байдаг ба цаашидын явцыг тодорхойлохын тулд урт хугацааны хяналтыг шаарддаг. АлАТ-ын хэвийн хэмжээний дээд утгад тухайн орон нутгийн лабораторийн хэвийн хэмжээний утга хэрэглэгдэх хэрэгтэй ч, эрэгтэйчүүдэд 30 U/L-ээс, эмэгтэйчүүдэд 19 U/L-ээс бага гэж (хепатит С-ийн элэгний гистологийн өвчний үед ажиглагдсан мэдрэг чанар дээр үндэслэн) тодорхойлогддог (1). Тогтвортой хэвийн/хэвийн бус түвшнийг тодорхойлохдоо 6-12 сарын хугацаанд тодорхой бус хугацааны хоорондох өгсөн эсвэл 12 сарын хугацаанд тодорхой хугацааны давтамжтай өгсөн 3 АлАТ-ын тодорхойлолт хэвийн дээд хэмжээнээс бага эсвэл их байгаагаар тодорхойлогдож болох юм.

[в]Бүлэг 9.1-ийг харна уу: Эмчилгээний өмнөх, явцад болон дараа үед хүмүүст хяналт тавих. Нотолгооны үндэслэл хязгаарлагдмал ч, АлАТ болон ХВВ-ДНХ-г эхний 3 сарын турш сар бүр хэмжиж болох ба үүний дараа хүнд зэргийн сэдрэлийг илрүүлэхийн тулд эхний жилд 3 сар бүр тодорхойлж болох юм.

8.1. Оршил

АВХ-тай хүмүүст вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх гол зорилго нь хүнд элэгний өвчин (ээнэгшлээ алдсан цирроз болон элэгний дутагдал), элэгний хавдар, үхэлд хүргэх өвчний явцаас урьдчилан сэргийлснээр амьдрах чадвар болон амьдралын чанарыг сайжруулах юм. Энэхүү зорилго нь ХВВ-ДНХ-г дарангуйлж ийлдэст илрэхгүй түвшинд хүргэснээр биелэж болох юм. HBsAg-ны усталт

болон/эсвэл сероконверси болох нь вирүсийн эсрэг эмчилгээний гол зорилт гэж үзэгддэг бөгөөд HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг хүмүүст эмчилгээний тогтвортой хариу урвалын маркер болдог, гэхдээ HBeAg эерэг хүмүүсийн зөвхөн цөөн хувьд нь (5 жилийн дараа 10-15%), HBeAg сөрөг хүмүүст ховор тохиолддог. HBeAg эерэг хүмүүст HBeAg сероконверси болох нь эмчилгээг зогсооход удирдамжинд гол чадамжит зогсоох үзүүлэлт гэж тооцогддог боловч энэ нь идэвх өндөртэй НА эмчилгээний үед ч ховор тохиолддог.

НА эмчилгээнүүд нь ХВВ-ДНХ-ийн репликацийг хүчтэй саатуулагчид ч бөөм эсвэл вирүсийн нэгдсэн геном дах репликацийн эх болдог сссДНХ-г устгаж чаддаггүй учраас НА эмчилгээний үр дүнд эдгэрдэггүй. Иймээс тодорхой хугацаанд хийгдэх НА эмчилгээ нь нилээд давуу талтай хэдий ч ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудын өвчтөн болон шийдвэр гаргагчдын хувьд, урт хугацааны туршид вирүсийг дарангуйлах эмчилгээ нь ихэнхдээ шаардагддаг. Тодорхой хугацаа бүхий эмчилгээ нь Anti-HBe сероконверси болон ХВВ-ДНХ тогтвортой илрэхгүй болсон HBeAg эерэг зарим хүмүүст боломжтой байж болох юм. Гэсэн хэдий ч ХВВ-ДНХ-ийн хяналтыг хийх боломжгүй, нөөц бололцоо хязгаарлагдмал бүс нутагт, хэр хугацаанд эмчилгээг үргэлжлүүлэх, хэзээ, ямар нөхцөлд НА эмчилгээг зогсоох нь тодорхой бус үлддэг.

8.2. Нотолгооны хураангуй

Асуудал: Энэхүү нотолгооны тоймын зорилго нь эмчилгээг зогсооход хэрэглэгдэх шаардлагуудыг үнэлэх байлаа *(Веб хавсралт 2: SRs8a and 8b харах)*. Энэ тойм нь HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг хүмүүст вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсоосны дараа гарах эмчилгээний хариу үр дүнгийн тогтвортой үргэлжлэх чадамж болон тогтвортой хариу үр дүнг урьдчилан таамагладаг хүчин зүйлүүдийн нотолгоог нягтлан дүгнэсэн. Үр дүн бол HBeAg сероконверси, HBsAg-ны усталт, ХВВ-ДНХ илрэхгүй түвшин, элэгтэй холбоотой эмгэгүүд (фиброз, цирроз, төгсгөлийн шат бүхий элэгний өвчин, элэгний хавдар), элэгний өвчний даамжлрал, фиброзын шат болон нас баралтын реверси, хүнд хэлбэрийн гаж нөлөөнүүд болон вирүсийн эсрэг эмэнд дасал байсан юм.

Өөр хоорондоо ялгаатай вирүсийн эсрэг эмчилгээнүүдийн хугацааг шууд харьцуулсан системчилсэн тойм судалгаа эсвэл RCTs байхгүй юм (тодорхой хугацаанд эмчилгээг зогсоосон болон эмчилгээний үргэлжлэх хугацааг харьцуулсан). Үүний оронд, энэ хайлтаар проспектив болон ретроспектив ажиглалтын судалгаа 26, RCTs судалгаа 1 тодорхойлогдсон, эдгээр нь өөр хоорондоо ялгаатай вирүсийн эсрэг эмүүд болох ламивудин (2-19), адефовир (20-22), энтекавир (23,24), болон вирүсийн эсрэг хэд хэдэн эмүүдийн (25-28) харилцан адилгүй эмчилгээний хугацаа болон хариу урвалын үр дүнгийн дараагаар эмчилгээг зогсоосны дараах өвчний дахин сэдрэлтийн хувийг мэдээлсэн байдаг. Эмчилгээний хугацааны болон эмчилгээг зогсоосны дараах хяналтын харилцан адилгүй байдал, эмчилгээг зогсоох шалгуур болон өвчний дахилтын үнэлгээний олон янз байдал нь гарсан үр дүнг нэгтгэн задлан шинлэхэд саад учруулсан.

Ерөнхийдөө, вирүслогийн хариу үр дүн тогтвортой бус, бөгөөд хэрэв эмчилгээний нийт хугацаа 1 жилээс бага байсан үед өвчний дахин сэдрэлтийн хувь нь эмчилгээг зогсоосноос дараах 1 жилд 40-95% (2-20, 25-27) байсан. Ламивудины эмчилгээг зогсоосны дараа, дагаж хянах судалгааны хугацаанд өвчний дахин сэдрэлтийн хувь нь хяналтын хугацаатай хамтаар ихэссэн (1 жил: 16-66%; 3 жил: 26-52%; 5 жил: 30-56%) ба хойшхи 12-24 сард тогтворжиж байсан. HBeAg сероконверси болсны дараа эмчилгээг зогсоосон нэгэн судалгаанд вирүсийн дахин идэвхжил 90%, АлАТ-ын сэдрэл 38%-д нь эмчилгээг үргэлжлүүлсэн бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдсон (28). Эмэнд дасал болохыг ихээр саатуулагч НА эмчилгээг зогсоосны дараа өвчний дахих хувийг шалгасан цөөн хэдэн судалгаанаас өвчин дахин сэдрэлийн хувь нь өндөр болох нь харагддаг (энтекавиртай 3 судалгаа боловч тенофовиртой байхгүй). Ойролцоогоор нэг жилийн хугацаанд энтекавирын эмчилгээ хийлгэсэн, HBeAg сөрөг вирүслогийн хариу үр дүн үзүүлэгчдийн зөвхөн 3%-д нь эмчилгээг зогсоосны 6 сарын дараа тогтвортой хариу үр дүнтэй байсан (ХВВ-ДНХ түвшин <300 copies/ml) үүссэн байна (24). Цаашдын нэгэн проспектив судалгаанд, 1 жил дэх дахин сэдрэлийн хувь (ХВВ-ДНХ, АлАТ-ын хэмжээ өсөлт) харгалзан 53% болон 29% байсан (23). Ихэнх өвчний дахин сэдрэл нь эмчилгээг зогсоосны дараах 6-аас дээш сарын хугацаанд тохиолдож байсан.

Эмчилгээг зогсоосны дараах өвчний дахин сэдрэлтийн өсөх магадлалтай холбоотой бие даасан хүчин зүйлүүдэд, циррозын илрэл, ахимаг нас, НА эмчилгээний хугацаа богино байх болон эмчилгээнээс өмнөх ХВВ-ДНХ-ийн түвшин илүү өндөр байх зэрэг орно (29-32). Эдгээр

судалгаанаас вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсоосны дараах эрсдлийн хүчин зүйл болон дахин сэдрэлийн хувь дээр хийсэн нотолгооны ерөнхий чанар нь маш бага гэж үнэлэгдсэн.

8.3. Зөвлөмжийн үндэслэл

Үр ашиг ба хор хөнөөлийн тэнцэл

Удирдамж боловсруулах баг нь вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсоох эрсдэл болон ерөнхий ашигтай талуудыг авч үзсэн. НА эмчилгээг зогсоох давуу тал нь эмчилгээний тодорхой хугацаатай, тусламж үйлчилгээ болон эмчилгээний хяналтын сайжирсан мөрдөлт, бага өртөг, мөн бөөр болон ясанд үзүүлэх хоруу чанарыг хамгийн бага зэрэгт хүргэх юм. Сул талууд нь эмчилгээг зогсоосноор дарангуйлагдсан өвчин дахин идэвхжих, өвчний урьдчилан таамаглаагүй хүндрэл гарах ба фульминант хепатит үүсэх нөхцөл бүрдэх, архаг суурин дээр цочмог элэгний дутагдал илрэх, мөн түүнчлэн “зогсох-эхлэх” эмчилгээний дүнд эмэнд дасал болох эрсдэл ордог. Эмчилгээг зогсоосон хүмүүст өвчний сэдрэлтийг эрт илрүүлэхийн тулд урт хугацааны анхааралтай дагах хяналт хийгдэх шаардлагатай. Удирдамж боловсруулах баг нь эмчилгээг зогсоох горимын нотолгооны үндэс нь хязгаарлагдмал гэж үзсэн *(Бүлэг 9.1: Эмчилгээний үеийн болон дараа хүмүүст хяналт тавих бүлгийг харах).*

Удирдамж боловсруулах баг нь циррозтой хүмүүс вирүсийн эсрэг эмчилгээг хэзээ ч зогсоож болохгүйг хатуу чанд санууласан байдаг. Эдгээр хүмүүс нь өвчин дахин идэвхжих болон мөн эдгээр хүмүүст элэгний нөөц маш бага учраас сэдрэл үүссэний дараа аминд халтай элэгний ээнэгшил алдалт үүсэх өндөр эрсдэлтэй байдаг. Энэ бүлэг хүмүүст, эмчилгээг зогсоосноор гарч ирэх эрсдэл (болон удаан хугацааны эмчилгээний давуу тал) нь тодорхой хугацаанд хийгдэх эмчилгээний ямар ч давуу талаас илүү их гэж удирдамж боловсруулах баг тооцсон байна. Эмчилгээ эхлүүлсэн ХВВ-ХДХВ хавсарсан халдвартай хүмүүст урт хугацааны турш ХВВ дарангуйлагч эмчилгээг үргэлжлүүлэх хэрэгтэй.

Удирдамж боловсруулах баг нь ямар нэгэн шалгуур эсвэл онцгой тохиолдолд эмчилгээг зогсоож болох өвчтний бүлэг байгаа эсэхийг авч үзсэн, ялангуяа, эдгээр нь эмчилгээний оновчтой зорилго ба тогтвортой вирүсийн эсрэг хариу үр дүнг тодорхойлогч маркер болсон HBeAg сероконверси болсон HBeAg эерэг хүмүүс эсвэл HBsAg устсан хүмүүс бүлэг хүмүүс юм. Ерөнхийдөө, нотолгоо нь идэвх сайтай НА (энтекавир эсвэл тенофовир) эмчилгээгээр ч ховор тохиолдолд HBeAg эерэг хүмүүст HBeAg сероконверси болон HBsAg-ын устгалт, ба (мөн үүнээс ч ховор тохиолдолд) HBeAg сөрөг хүмүүст HBsAg усталт болон anti-HBs сероконверси болдгийг харуулдаг. Үүнээс гадна, өндөр идэвхтэй НА эмчилгээ хийсэн болон HBeAg сероконверси болсон байсан ч, өвчний эргэн сэдрэлт эмчилгээг зогсоосны дараа нилээд их хувьд нь тохиолддог. Эмчилгээний дараах өвчний сэдрэлтийн хувь нь тенофовирын эмчилгээг, энтекавиртай харьцуулахад бага гэсэн ямар нэгэн тодорхой нотолгоо байхгүй юм.

ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг хянах, мөн HBsAg-ны эсвэл HBeAg-ны серологийн тогтмол хяналтыг хийх боломжгүй өгөгдсөн эх үүсвэр хязгаарлагдмал бүс нутагт, Удирдамж боловсруулах баг нь ихэнх тохиолдолд урт хугацааны вирүсийг дарангуйлах эмчилгээ шаардлагатай гэж үзсэн ба эмчилгээг зогсооходмаш болгоомжтойгоор сонгогдсон HBeAg эерэг эсвэл HBeAg сөрөг, циррозгүй хүмүүсийн зөвхөн цөөн хувьд нь гэсэн- маш консерватив хандлагыг санал болгож байгаа. HBsAg тогтвортой устсаны нотолгоо бүхий хүмүүст, эсвэл anti-HBe сероконверси болсон HBeAg эерэг хүмүүст хамгийн багадаа нийт нэг жил эмчилгээ хийсний дараа ХВВ-ДНХ илрэхгүй (шинжилгээ хийх боломжтой нөхцөлд), АлАТ-ын түвшин хэвийн болсон хүмүүст эмчилгээг зогсоохыг харгалзан үзэж болно. Эдгээр хүмүүст тавигдах нэмэлт шаардлага нь АлАТ болон ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээний ойр ойрхон хяналтанд, эмчилгээг зогсоосон даруй болон 1 жилийн хугацаанд хамрагдах хэрэгтэй учир нь өвчин эрт сэдрэх (ХВВ-ДНХ болон АлАТ-ын хэмжээ ихсэх, эсвэл буцаж HBeAg эерэг болох) өндөр эрсдэлтэй ба идэвхжсэн өвчний үед дахин эмчилгээг хийх хэрэгтэй юм.

Удирдамж боловсруулах баг ХВВ-ийн репликацийг хянахгүй байх нь өвчтөнд хор хөнөөл учруулж болох ба эмчилгээг зогсоох нь завсарлагдаагүй тогтмол эмчилгээтэй харьцуулахад маш ядмагхан сонголт гэж батлагдахыг олж харсан. Бүлэг 9.1-т нь эмчилгээг зогсоосны дараах хяналтын хамгийн бага давтамжинд зориулсан зөвлөмж болон үндэслэлийг нэгтгэсэн. Хэдийгээр

хягаарлагдмал нотолгооны үндэстэй байгаа ч, хүнд зэргийн сэдрэлтээс зайлсхийхийн тулд АлАТ болон ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг эхний гурван сард сар тутам, үүний дараа эхний жилд гурван сар тутам хэмжиж болох юм.

Давуу тал болон үнэ цэнэ

Өвчтнүүдэд, эрүүл мэндийн ажилчидад болон үндэсний бодлого боловсруулагчдад тодорхой хугацаатай эмчилгээ нь урт хугацааны эсвэл тодорхой хугацаагүй үргэлжэлх эмчилгээтэй харьцуулахад илүүд үзэгдэддэг юм. Гэхдээ эхний эмчилгээний амжилт нь эмчилгээг зогсоосны дараа өвчний дахин идэвхжилтэй болон сэдрэлттэй хүмүүст эсрэгээр эргэж болох юм. Хяналт тавих боломж муутай. Бага болон дунд орлоготой орнуудад өвчтөн болон тусламж үйлчилгээ үзүүлэгч хүмүүст эмчилгээг зогсоосны дараа гарах эрсдлийг бууруулахын тулд эмчилгээг зогсоосноос хойшхи тогтвортой хариу үр дүн шаардлагатай болдог. HBeAg сероконверси болсоны дараа эсвэл ХВВ-ДНХ-н репликацийг дарангуйлсан ч HBsAg эерэг үлдсэн, эмчилгээг зогсоосон өвчтнүүдэд (эмчилгээгээ үргэлжлүүлэх өвчтнүүдээс гадна) үргэлжилсэн урт хугацааны дагах судалгаа болон болгоомжтой хяналт шаардлагатай байдаг (Бүлэг 9.1: Эмчилгээний өмнөх, үеийн болон дараах хяналт).

Нөөц бололцоог харгалзаж үзэх

Эмчилгээг зогсоосны дараа бүх хүмүүст ХВВ-ийн репликаци дахин эхэлж буйг хянах бололцоо нь ХВВ-ДНХ-г хянах юм. ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ нь харьцангуй үнэтэй, ихэнх бага болон дунд орлоготой орнуудад хийх боломжгүй байдаг. Үнэ багатай, зөвхөн элэгний ферментээр хянах нь нотолгооны үндэс хязгаарлагдмал бөгөөд одоогоор өвчний сэдрэлтийг хянахад хэрэглэхийг зөвлөмж болгох боломжгүй юм. Эмэнд дасал болохыг өндрөөр саатуулагч НА эмчилгээний үед эмчилгээний удирдамжинд ХВВ-ийн эмэнд дасал болсон эсэхийг шалгах шинжилгээ нь шаардлагагүй байдаг.

Урт хугацаанд тенофовир болон энтекавир эмчилгээг хийх нь мөн үнэ өртөгийн үр дагавартай юм. Ихэнх бага болон дунд орлоготой олон орнуудад ялангуяа үндэсний ART хөтөлбөрийн нэг хэсгийн хүрээнд тенофовир нь бага үнэ өртөгтэйгөөр өргөнөөр олдох боломжтой ч, нэг хүнд ноогдох жилийн өртөг нь женерик тенофовирийн хувьд 50 US$-с эхлэн 350 US$ хүртэл байгаа, ба Азийн зарим хэсэгт 500 US$ хүртэл өндөр үнэтэй байна. Одоогоор энтекавирын хувьд өртөг илүү өндөртэй байгаа ч патентын хязгаарлалт байхгүй, өдрийн тун бага учраас илүү хямд үнээр үйлдвэрлэгдэх боломжтой юм. (Бүлэг 12-ийг харна уу : Хөтөлбөрийн менежерүүдэд зориулсан хэрэгжилтийн бодлого)

Нэмэлт судалгаа шаарлагатай асуудлууд

- HBeAg сероконверс болсоны дараагаар эмчилгээг зогсоох дүрэмийн болон хяналтын шаардлагуудын талаар мэдээлэл авах, тенофовир болон энтекавиртай стратеги бүхий төрөл бүрийн эмчилгээг үргэлжлүүлэх/ зогсоох санамсаргүй түүврийн харьцуулсан туршилтуудыг хийх
- НА эмчилгээг эрт зогсооход зориулан өвчтнүүдийг илүү сайн тодорхойлохын тулд өвчний сэдрэлт явагдаж буй бага болон өндөр эрсдэлд байгаа HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг хүмүүс, тенофовир эсвэл энтекавирын эмчилгээний дараа сероревеерси эсвэл anti-HBe эерэг конверси болсон дэд бүлгүүдийг тодорхойлох урт хугацааны тууш судалгаа явуулах
- Өвчний дахин сэдрэлийг хянах болон эмчилгээг зогсоох горимыг тодорхойлдог ХВВ-ДНХ болон HBsAg-ны тоон тодорхойлолтыг хийх бага зардал болон лабораторийн бус аргаар хийх шинжилгээг үнэлэх

9. ЗӨВЛӨМЖ: ХЯНАЛТ ШИНЖИЛГЭЭ

9.1 Архаг В хепатитийн эмчилгээний үр дүн, явцыг эмчилгээний өмнө, эмчилгээний үед, эмчилгээний дараа хянах нь

9.2 Тенофовир болон Энтекавирын хоруу чанарыг хянах

9.3 Элэгний эсийн хавдарын хяналт

9.1 Архаг В хепатиттай хүмүүст эмчилгээний өмнө, явцад мөн дараах үед эмчилгээний үр дүн болон өвчний явцыг хянах нь

9.1 Архаг В хепатитийн эмчилгээний үр дүн, явцыг эмчилгээний өмнө, эмчилгээний үед, эмчилгээний дараа хянах нь

Зөвлөмжүүд

- Жил бүр доод тал нь нэг удаа дараах хяналтыг явуулах: АлАТ-н хэмжээ (АсАТийн хувьд АсАТ ялтас эсийн харьцаа (APRI), HBsAg[a], HBeAg[b] мөн ХВВ-ДНХ-ийн түвшин (ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ хийх боломжтой бол)
- Элэгний хатууралгүй хүмүүст элэгний хатуурал үүсч байгаа эсэхийг хянаж байх зорилгоор инвазив бус (APRI болон Фиброскан) аргаар жил бүр шинжилж байх
- Эмчлүүлж байгаа өвчтөний хувьд эмчилгээний дэглэмийг тогтмол дагаж мөрдөж буй эсэхийг үзүүлэх болгонд нь тогтмол хянаж байх[c]. *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*

Байнгын хяналт:

- *Вирүсийн эсрэг эмчилгээ эхлэх шалгуур үзүүлэлтүүдийг хараахан хангаж чадаагүй хүмүүст:* Өвчний даамжралыг хянахын тулд магадгүй илүү олон давтамжтай хянах заалттай болж болох юм: Тухайлбал ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ нь 2000 IU/mL болон 20 000 IU/mL[e] хооронд (ХВВ-ДНХ-ийн шинжилгээ хийх боломжтой бол) хэлбэлзэж байгаа эсвэл АлАТ[d] хэмжээ нь заримдаа хэвийн бус байдаг ба ХДХВ-ийн давхар халдвартай хүмүүст өвчний даамжралыг хянах зорилгоор байнгын давтан үзлэг хийж байж болох юм[f]. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
- Эмчилгээ хийгдэж байгаа эсвэл эмчилгээг үргэлжлүүлэх боломжгүй болсон өвчтнүүдийн хувьд: Илүү ойр давтамжтай эмчилгээний хяналт хийх (эхний 1 жилийн хугацаанд хамгийн багадаа 3 сар тутам хянах)-ээр заагдсан байна: өвчний явц илүү даамжирсан шатанд байгаа хүмүүс ээнэгшлээ алдаагүй болон ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал[g]); эмчилгээний хариу үр дүн болон эмчилгээний горим дагаж байгаа эсэхийг үнэлэх зорилгоор эмчилгээний эхний 1 жилийн хугацаанд; эмчилгээ зааврыг дагаж мөрдөх нь чухалд тооцогдож байгаа үед; ХДХВ-ын давхар халдвартай хүмүүст; болон эмчилгээг зогсоосны дараах хүмүүст. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

[a]Эмчилгээ хийлгэж байгаа хүмүүст, HBsAg цуснаас арилж буй эсэхийг- хянах (хэдийгээр энэ нь ховор тохиолддог боловч), эмчилгээг зогсоосны дараа хүмүүст HBsAg дахин эерэг болж /сероревирси/ болж байгаа эсэхийг хянах.

[b]HBeAg/anti-HBe -ийн хяналтыг ихэнхдээ анхнаасаа HBeAg эерэг байсан хүмүүст хийдэг.Гэхдээ аль хэдийнээ HBeAg цуснаас арилсан /сероконверси/ буюу HBeAg сөрөг болон anti-HBe эерэг хүмүүст дахин сероревирси буюу HBeAg илэрч болохюм.

[c]Бүлэг 6-г үзнэ үү. Цонх 6.2. Вирүсийн эсрэг эмчилгээг мөрдөж баримтлахад хийгдэх хяналт

[d]АВХ-тэй хүмүүст АлАТ-ын хэмжээ хэлбэлзэж байдаг учраас цаашдын явцыг тодорхойлохын тулд урт хугацааны хяналт шинжилгээ шаардлагатай. Тухайн орон нутгийн лабораторын хэвийн хэмжээний түвшинг хэрэглэх ёстой боловч АлАТ-ын хэвийн дээд хязгаар нь эмэгтэйд 19 U/L, эрэгтэйд 30 U/L гэж тодорхойлсон байна.(1) Тогтвортой хэвийн бус/ хэвийн АлАТ-ын хэмжээг тодорхойлохдоо 6-12 сарын хугацаанд тодорхой бус давтамжтайгаар эсвэл 12 сарын хугацаанд урьдчилсан тодорхойлсон давтамжтайгаар хийсэн

шинжилгээнд 3 удаагийн АлАТ-ын түвшин хэвийн дээд хязгаараас их эсвэл бага байгаагаар тодорхойлогддог.

[e]Бүлэг 5-г үзнэ үү. Хэнийг эмчлэх болон эмчлэхгүй байх

[f]Ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг хянах болон эмчилгээ амжилтгүй болсоныг оношлох (Бүлэг 7.3) : Дараах хэсэгт: ХДХВ-ын халдварын урьдчилан сэргийлэлт болон эмчилгээн дэх ретровирүсийн эмийг хэрэглэх талаар нэгдсэн удирдамжууд: нийгмийн эрүүл мэндийн зөвлөмжүүд. Женев: ДЭМБ; 2013. Энэ удирдамж нь 2015 онд шинэчлэгдэх болно.

[g]Ээнэгшилээ алдсан цирроз нь үүдэн венийн даралт ихсэлт (Асцит, улаан хоолойн венийн цус алдалт, элэгний энцефалопати) коагулопати, эсвэл элэгний дутмагшил (шарлалт) үүссэнээр тодорхойлогдоно. Цирроз болон элэгний даамжирсан өвчний бусад эмнэлзүйн онцлог дараах шинж тэмдэгүүдээс бүрдэж болно: элэг, дэлүү томрох, загатнах, ядрах, артралги, алганы улайлт болон хавагнах.

Цонх 9.1 Хяналт тавих зорилго

Вирүсийн эсрэг эмчилгээний шалгуурыг хангаж чадахгүй хүмүүс: Хяналтын зорилго нь эмнэлзүйн өөрчлөлтийг тодорхойлох явдал юм (өөрөөр хэлбэл элэгний хатуурлын эмнэлзүйн онцлог, өөрчлөлт) насанд хүрэгчдийн APRI-ийн оноо >2, элэгний эсийн хавдар үүсэх, АлАТ, ДНХ-ын хэмжээ, ямар нэг цочмог өвчний эмчилгээний явцыг зааж болно.

Эмчилгээ хийлгэж байгаа болон эмчилгээг зогсоосны дараах хүмүүс: эмчилгээ хийлгэж байх үед болон эмчилгээний дараа хяналт тавьж байгаа зорилго нь эмчилгээний үр дүнг хянах, эмчилгээний баримтлах зарчим, эмчилгээний гаж нөлөө, элэгний эсийн хавдар болон элэгний өвчний явц, эмчилгээг зогсоох эсэхийг шийдэх, эмчилгээг зогсоосны дараах вирүсийн идэвхижил зэргийг тодорхойлох юм.
(Бүлэг 6 үзэх: Цонх 6.2 вирүсийн эсрэг эмчилгээний баримтлах зарчим болон хяналт)

9.1.1 Оршил

Архаг В хепатит бол тодорхой үе шаттай явагддаг (динамиктай) өвчин. АВХ-тай өвчтөнд вирүсийн эсрэг эмчилгээний өмнө, явцад мөн эмчилгээг зогсоосны дараах үед өвчний явц болон элэгний эсийн өмөн, эмчилгээний үр дүн болоод хоруу чанарыг дагаж хянах шинжлэн бүртгэх шаардлагатай байдаг. Эмчилгээ эхлэх үед эмгэг өвчин даамжирч буй эсэх мөн эмгэг өөрчлөлтийн хир хэмжээг таньж мэдэх нь эмчилгээ эхлэх үеийн хяналт шинжилгээний зорилго юм. Энэ нь АлАТ-ыг түвшинг удаан хугацааны туршид хянах, боломжтой нөхцөлд, HBeAg мөн ХВВ-ДНХ түвшинг хянаж шинжилсэнээр тодорхойлогдоно. Хэлбэлзэлтэйгээр эсвэл тогтвортойгоор хэвийн бус байгаа АлАТ-ын түвшин болон ХВВ-ДНХ-ийн түвшин > 20 000IU/mL байх нь өвчин даамжирч байгааг илтгэх бөгөөд эмчилгээ шаардлагатай юм.

Эсрэгээрээ, өөрөө аяндаа эмнэлзүй сайжрах тохиолдол байж болох ба энэ үед ХВВ-ийн репликаци буурч, АлАТ-ийн түвшин хэвийн болж, HBeAg эерэг байдлаас anti-HBe сероконверси үүсдэг. Энэ бол эмчилгээ төдийлөн шаардахгүй өвчний явц сайн байгааг харуулна. Үүнтэй адилаар, АлАТ-н түвшин хэвийн байгаа HBeAg сөрөг, ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ бага өвчин идэвжилгүй байгаа (өмнө нь HBsAg идэвхигүй тээгч гэж нэрлэгддэг байсан) хүмүүст өвчний явц идэвхжилгүй хэвээрээ байгаа эсэхийг батагтгах, эсвэл АлАТ-ийн түвшин эсвэл ХВВ-ДНХ-ийн түвшин нэмэгдсэнээр эмчилгээ эхлэх цаг болсон эсэхийг тодорхойлох, эсвэл өвчний явц цирроз руу даамжирч байгаа эсэхийг тодорхойлохын тулд АлАТ-ын түвшин мөн ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээг тогтмол хянан шинжилж байх шаардлагатай. Эмчилгээний явцад мөн эмчилгээг зогсоосны дараа эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэх, эмчилгээний зааврыг даган биелүүлж байгааг болон гарч болох гаж нөлөөг үнэлэх, эмчилгээг зогсоох боломжит цаг хугацааг таньж мэдэх болон эмчилгээг зогсоосны дараах эрт үеийн өвчний эргэн ивэвхжилийг үнэлэхийн тулд байнгын АлАТ эсвэл ХВВ-ДНХ-ийн түвшиний хяналт шинжилгээ шаардлагатай (2) Архаг В вирүст хепатит бүхий өвчтөнд мөн элэгний эсийн өмөн үүссэн эсэхийг хянан шинжлэх шаардлагатай *(Бүлэг 9.3 Элэгний эсийн өмөнгийн хяналтыг үзнэ үү)*.

Эмчилгээ эхлэхийн өмнөх үед ч, мөн адил эмчилгээний явцад ч өвчний эмгэг жамд гарах өөрчлөлтийг тодорхойлохын тулд (HBeAg, anti-HBe, АлАТ, ХВВ-ДНХ) хийгдэх ийлдэс судлалын маркеруудыг хянан шинжлэх давтамж болоод тохиромжтой хугацаа нь нотолгооны үндэслэл хязгаарлагдмал байгаа болохоор тодорхой тогтоогдоогүй байгаа юм (2). Шинжлэх давтамж

болон хийвэл зохих шинжилгээний төрөл нь өвчтөний ийлдэс судлалын байдал (HBeAg(+) эерэг эсвэл HBeAg сөрөг(-)) мөн, ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээнээс хамаарах болно.

9.1.2 Нотолгооны хураангуй

Асуудал: Нотолгооны тойм судалгааны зорилго нь вирүсийн эсрэг эмчилгээнд хараахан хамрагдаагүй байгаа хүмүүсийн хувьд өвчний явцыг тодорхойлох; эмчлэгдэж байгаа хүмүүсийн хувьд эмчилгээний үр дүнг; болон эмчилгээг зогсоосноос хойшхи өвчний эргэн сэдрэлийг оношлохын тулд хяналт шинжилгээ хийх зохистой давтамж болон цаг хугацааг тодорхойлоход оршиж байсан. *(Веб хавсралт 2: SRs5a болон 9a)*. Эмчилгээний үр дүн эсвэл өвчний явцыг үнэлэхээр хийгдэх хяналт шинжилгээний давтамж болооод төрөл бүрийн хяналт шинжилгээний аргуудыг шууд харьцуулсан судалгаанууд байгаагүй. Ийм учраас нотолгооны хураангуй нь хараахан эмчилгээнд хамрагдаагүй байгаа хүмүүсийн дунд буюу архаг В вирүст хепатитын явцын өөр өөр үе шатанд байгаа өвчтөнүүдэд өвчний явц болон дахилт сэдрэлтийн урьдал шинж тэмдэгүүдийг судалсан когорт судалгаануудаас авсан шууд бус нотолгоон дээр үндэслэгдсэн (3, 4). Үүнээс гадна, эргэмж ажиглалтын 3 судалгаа (11-13), эмнэлзүйн туршилт 2 судалгаа (9, 10) системчилсэн тойм 4 судалгаа (5-8) нь вирүсийн эсрэг эмчилгээний явцад эсвэл өмнөх үе дэх өөр өөр цаг хугацааны агшин дах үр дагаврыг үнэлсэн байсан. *Бүлэг 6. Хэнийг эмчилж, хэнийг эмчилэхгүй хянах*-д элэгний эмгэгтэй шууд холбоотой гарч ирэх үр дагаварыг эхэн үед нь баримжаалах хүчин зүйлүүдийг бүхэлд нь тоймлон тусгасан.

Эмчилгээний өмнөх хяналт шинжилгээ (Веб хавсралт 2: SR5a болон бүлэг 5.2: Нотолгооны хураангуй - Өвчний явц даамжрах хамгийн өндөр эсвэл бага эрсдэлтэй өвчтөнүүдийг таньж тогтоох нь)

Олон хүн амыг хамарсан-проспектив когорт судалгаанд АлАТ-ын хэмжээ тогтвортой хэвийн байгаа мөн ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ 20,000 IU/mL-ээс огт хэтрэхгүй байгаа үед элэгний үхжилт үрэвсэл болон фиброзын хэмжээ бага (14-16) байдаг байхад, харин ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ 200,000 IU/mL заагийг давж байгаа үед 2,000 IU/mL-ээс бага байгаатай харьцуулахад элэгний гистологийн шинжилгээнд дэх элэгний өөрчлөлттэй илүү тодорхой холбоотой байсан. ХВВ-ДНХ-ийн зааг түвшин 2,000-20,000 мөн 20,000-200,000 IU/mL хооронд байх нь хүнд хэлбэрийн фиброзтой мэдэгдэхүйц холбогдолгүй байсан. Тайваньд хийсэн когорт судалгаанд HBeAg сөрөг хүмүүст АлАТ тогтвортой хэвийн байх нь удаан хугацааны туршид тавилан наашгай байсан байна. Харин АлАТ хэвийн дээд хэмжээнээс наад зах нь 2 дахин их байх нь хяналтын явцад цирроз үүсэх өндөр магадлалтай байжээ. (17)

Идэвхигүй тээгч (HBeAg сөрөг мөн АлАТ хэвийн): АлАТ-ын хэмжээ дахин огцом ихсэн нэмэгдэхийг баримжаалахын тулд түүнийг хянан шинжлэх судалгаануудаар наад зах нь 3 сар тутам шинжилж байхад сэдрэлт бүхий тохиолдлын 90 орчим хувийг илрүүлж мэдэх боломжтой, гэхдээ нотолгоонууд нь хяналтанд ирэхгүй байгаа хүмүүсийг тооцоонд оруулаагүй юм. ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ 2,000 IU/mL хүртэл байгаа тохиолдлын 3 хүртэл хувьд нь 6 сар эсвэл 1 жилийн дотор АлАТ-ын хэмжээ ихэсдэг. Өвчин эргэн идэвхижихийг хянах шинжлэх давтамжийг судалсан ажиглалтын судалгаанууд нь маш хязгаарлагдмал нотолгоогоор хангадаг,иймээс эдгээр нотолгоонууд нь хэт нэг талыг баримтлах эрсдэлээсээ эсвэл цөөн тохиолдол дээр суурилсанаасаа тодорхой бус байдлыг үүсгэдэгээрээ ч тэр, мөн шууд бус (хяналт шинжилгээний олон янзын давтамжийг шууд судалсан ямар ч судалгаа байхгүй) байдлаараа ч тэр нотолгооны чанар сул эсвэл маш сул гэж үнэлэгддэг.

Эмчилгээний явц дахь хяналт шинжилгээ (Вэб хавсралт 2: SR9a): Вирүсийн эсрэг эмчилгээний үргэлжлэх явцад өөр хоорондоо ягаатай цаг хугацааны агшин дах үр дүнг үнэлсэн дөрвөн системчилсэн тойм судалгаа (5-8), хоёр клиник судалгаа (9, 10), болон гурван ажиглалтын эргэмж судалгаа (11-13) байсан. Тэдгээр судалгааны үр дүн нь HBeAg эерэг ихэнх хүмүүст (ойролцоогоор 80%) мөн HBeAg сөрөг хүмүүсийн 50-70% хувьд нь өндөр идэвхтэй нуклеотидын аналоги /НА/-эмүүдээр (энтекавир, тенофовир) 48 долоо хоног (5-8) эмчилгээ хийхэд өвчтөн хэдийгээр ээнэгшилээ алдсан циррозтой байхад ч гэсэн эмчилгээ үр дүнтэй (ХВВ-ДНХ-ийн түвшин илрэхгүй болж мөн АлАТ-ын хэмжээ хэвийн болтлоо буурах) болдог гэдгийг харуулсан байна (8). Энд цохон тэмдэглэхэд уг судалгааны үр дүн нь фаз 3 эмнэлзүйн туршилт судалгаан дах хяналт шинжилгээ хийх зарчим дээр үндэслэгдсэн учраас дунд болон бага орлоготой орнуудын эмнэл зүйн практик, боломж тусгагдаагүй байж болох юм.

9.1.3. Зөвлөмжийн үндэслэл

Ашиг тус ба хор хөнөөлийн тэнцэл

Эмчилгээ эхлэхээс өмнөх хяналт шинжилгээ үнэлгээ: Энэхүү удирдамжийн дагуу вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх шалгуурт хараахан багтаагүй хүмүүст *(Бүлэг 5: Архаг В вирүст хепатиттай хүмүүсийн хэнийг эмчлэх вэ, хэнийг эмчлэхгүй вэ)*, тогтмол хяналтын гол зорилго нь өвчний тогвортой байдлыг байнга хянах болоод мөн өвчин нь даамжран эмчлэх шаардлагатай идэвхитэй хэлбэрт шилжиж байгаа эсэхийг таньж оношлоход оршино. Хяналт шинжилгээ хангалтгүй байх нь өвчнийг эрт оношилж хугацаанд нь эмчилсэнээр урьдчилан сэргийлж болох өвчний даамжралаас үүдсэн элэгний өвчний эцсийн шат мөн түүнтэй холбоотой хүндрэлд хүргэж болно.

Удирдамж боловсруулсан баг нь өвчны хэв шинж, явцыг өөрчлөхүйц хяналтын давтамжийн талаарх суурь нотолгоо хязгаарлагдамал байгааг тогтоосон. Хяналт шинжилгээ хийх давтамж нь өвчний үе шатанд тохирсон (өвчний даамжралын зэрэгт мөн), эмчилгээ шаардлагатай ямар ч АлАТ-ын сэдрэлийг олж илрүүлэхэд болон өвчтөнийг хяналтаас алдахаас сэргийлэхүйц ойр ойрхон байх хэрэгтэй. АлАТ-ын түвшин нь хэлбэлзэлтэй байж болох тул ялангуяа ХВВ ын ДНХ-ийн шинжилгээ хийгдээгүй тохиолдолд ийлдэс дэх АлАТ-ын хэлбэлзэлийг хэтрүүлэн үнэлэхгүй байх нь бас чухал. HBeAg-ны хяналт шинжилгээ нь ашиг тустай байх хэд хэдэн шалтгаан байгаа: тэрээр ХВВ-ийн идэвхитэй репликаци байгааг мөн халдвар тараах чадвар маш өндөр байгааг илтгэдэг, мөн ХВВ-ийн репликаци буурч АлАТ-хэвийн түвшиндээ хүрэн, HBeAg сөрөг, anti HBe эерэг /сероконверс/ болж өвчин өөрөө аяндаа сайжрах магадлалтайг илтгэнэ.

[a]Бүлэг 5: Архаг В вирүсийн халдвартай хүмүүст хэнийг эмчлэх вэ болон хэнийг эмчлэхгүй вэ бүлгийг харна уу. АлАТ-ын түвшин тогтвортой хэвийн байгаа болон ХВВ-ДНХ -ийн репликацын түвшин бага байгаа (ХВВ-ДНХ 2000 IU/mL -ээс бага байх) эмнэлзүйн болон бусад шинжилгээ нотолгоогоор (эсвэл APRI оноо нь 2 тэнцүү болон түүнээс бага байгаад үндэслэн) элэгний хатууралгүй хүмүүст HBeAg-ийн статусаас болон наснаас үл харгалзан вирүсийн эсрэг эмчилгээг зөвлөгдөггүй ба хойшлуулж болох юм. (Хүчтэй зөвлөмж, сул чанартай нотолгоо)

ХВВ-ДНХ шинжилгээ хийх нөхцөл боломжгүй үед: 30 болон түүнээс доош насны HBeAg эерэг болон тогтвортой АлАТ-ын түвшин хэвийн байгаа хүмүүст эмчилгээг хойшлуулж болох юм. (Нөхцөлт зөвлөмж, нотолггооны чанар сул)

Удирдамж боловсруулсан баг нь АлАТ эсвэл ХВВ-ДНХ-ын тогтвортой хэвийн бус үзүүлэлт (ХВВ-ДНХ болон АлАТ-ын хэмжээ босго үзүүлэлтээс давах нь өвчин даамжрах эрсдлийг дагуулна) байгаа эсэхийг тодорхойлох, мөн үүний адилаар эмнэлзүйн шинж тэмдэгт тулгуурлан эсвэл инвазив бус тестүүдэд (APRI>2 насанд хүрэгчид) тулгуурлан элэгний хатуурал руу өвчний явц даамжирч эмчилгээ хийх шаардлага төрүүлж байгаа эсэхийг тодорхойлох зорилгоор наад зах нь жил бүр HBeAg, ийлдсэн дэхь АлАТ, мөн ХВВ-ДНХ түвшинг шинжилгээ хийн хянахыг зөвлөж байгаа юм. *(Бүлэг 5 Архаг В хепатиттай хүмүүст ямар тохиолдлыг эмчлэх вэ, ямар тохиолдлыг эмчлэхгүй вэ?)*. ХВВ-ДНХ болон АлАТ-ын хэмжээг үл харгалзан эмчилгээний зааллт болох үндэс болох өвчний явц даамжирч элэгний хатуурал руу гүнзгийрч байгааг илтгэдэг APRI болон фибросканы оноон дах үзүүлэлт ихэсч өөрчлөгдөж байгаа эсэхийг үнэлэхийн тулд инвазив бус аргуудыг давтан хийж болно.

Эмчилгээ хийх шаардлагатай бөгөөд идэвхитэй үрэвсэл болон гүнзгийрэх эрсдэл өндөртэй байгаа ХВВ-ДНХ хэмжээ 2,000-20,000 IU/mL хооронд мөн АлАТ-ын хэмжээ хэлбэлзэн давамгайлж байгаа тохиолдолд нотолгоо нь хязгаарлагдмал байгаа нөхцөлд үндэслэн илүү ойрхон давтамжтай хяналт шинжилгээ хийхийг зөвлөмж болгосон. ХВВ-ДНХ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай хүмүүсийн хяналт шинжилгээг 6-12 сар тутам ДЭМБ-ын удирдамжийн дагуу хийнэ(19). Эдгээр удирдамж нь 2015 онд шинэчлэгдэх болно.

Эмчилгээний явцад болон эмчилгээг зогсоосны дараа хийх хяналт шинжилгээ: Эмчилгээний явцад хийгдэх хяналт шинжилгээ нь эмчилгээний горимыг хэрхэн дагаж мөрдөж байгааг үнэлэх вирүсийг тогтвортой дарангуйлж чадаж байгаа эсэхийг (ХВВ-ДНХ-ийг тоолох боломжтой нөхцөлд) үнэлэх элэгний өвчин хүндэрсэн эсэхийг батлан шалгах, эмчилгээг зогсоох зааллт байгаа эсэхийг мөн дахин эхлэх шаардлага байгаа эсэхийг нотлон шалгах зорилготой юм. Вирүсийн эсрэг дасал үүсгэх эрсдэл багатай идэвх өндөртэй НА-эмүүд (Тенофовир, Энтекавир)-ээр эмчилгээ хийхэд ихэнхи тохиолдолд 24-48 долоо хоногт ХВВ-ДНХ-ийн репликацийг тун бага

түвшинд хүргэх мөн илрэхгүй сөрөг болтол дарангуйлж болох нь олон тооны эмнэлзүйн судалгааны үр дүнгээс харагдсан (Гэхдээ энэ тогтвортой эмчилгээний үр дүнд хүрэх амжилтын хувьд хязгаарлагдмал, ялангуяа HBeAg эерэг хүнд HBeAg арилах мөн HBsAg-г арилгах тохиолдолуудын хувьд). Хэдийгээр эмчилгээний явцад түүний үр дүнг хянан тодорхойлох наад захын мөн зохистой давтамж тоог эмнэлзүйн судалгааны явцад шууд үнэлгээ хийгээгүй ба эдгээр үзүүлэлт нь хэрэв эмчилгээний горим сайтар мөрдөгдөж байгаа бол хяналт шинжилгээ нь харьцангуй цөөн байх боломжтой. Иймээс удирдамж боловсруулах баг нь АлАТ, HBeAg (сероконверси үүсэх [anti-HBe үүсэх]) мөн ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээг (шинжлэх боломжтой нөхцөлд), циррозын даамжирлыг үнэлэхийн тулд APRI зэрэг инвазив бус сорилуудыг хамгийн багадаа жил тутам хянан шинжлэж байхыг зөвлөмж болгосон. ХВВ-ийн генотипыг тодорхойлох мөн эмэнд дасал байгааг тодорхойлох нь эмчилгээний удирдамжинд шаардлагагүй юм.

Дараах тохиолдлуудад нотолгоо хангалтгүй байгааг үндэс болгон илүү ойр ойр (олон удаа) мөн нягт нямбай анхааран хянаж шинжлэх зөвлөмж өгсөн: Тухайлбал эмчилгээ хийгээд элэгний эсийн өмөн үүсэх эрсдэл буурсан хэдий ч бүрэн арилаагүй байгаа тул элэгний хүнд өвчтэй хүмүүст (ээнэгшилтэй мөн ээнэгшлээ алдсан цирроз) мөн тэдэнд гаж нөлөө илрэх эрсдэл өндөр байгаа; эмчилгээний эхний жил эмчилгээний үр дүнг үнэлэхийн тулд эмчилгээний горимыг мөрдөж байгаа эсэх, мөн эмчилгээг зогсоосны дараа хянан шинжлэхийг зөвлөмж болгосон. Удирдамж боловсруулсан баг нь хэрэв хяналт шинжилгээ нь хэт цөөн давтамжтай байвал өвчний хяналт алдагдах эрсдэлтэй мөн эмчилгээ тасалдах, зарим тохиолдолд шаардлагагүй сунжирсан эмчилгээ хийгдэж болзошгүй гэдгийг цохон тэмдэглэсэн. Эмчилгээ тасралтгүй явагдаж байгаа эсэхийг хянан шинжлэх нь ялангуяа эмчилгээний явцад ХВВ-ДНХ-ийг шинжлэх боломжгүй бололцоо нөхцөл хязгаарлагдмал нөхцөлд тун чухал. *(Бүлэг 6: ЦОНХ 6.2 вирүсийн эсрэг эмчилгээний горимын биелэлтийг хянан шинжлэх)*. Эмчилгээний явцад эмийн гаж нөлөөг хянан шинжлэх арга замуудын тухай бүлэг 9.2-т хураангуйлан бичсэн.

Эмчилгээг зогссоны дараа удаан хугацааны хяналт шинжилгээ шаардлагатай *(Бүлэг 8: Эмчилгээг хэдийд зогсоох вэ).* Нотолгооны үндэслэл хангалт бага хэдий ч өвчний эргэн сэдрэлийг таньж тогтоохын тулд АлАТ мөн ХВВ-ДНХ-ийг эхний 3 сард сар бүр, дараа нь эхний жилд 3 сар тутам хянан шинжилж үзвэл зохино. Хэрэв эргэн идэвхижих шинж (HBsAg мөн HBeAg эерэг болох, АлАТ-ын түвшин ихсэх эсвэл ХВВ-ДНХ дахин ийлдэс илэрч эхлэх) тогтвортой илэрч байгаа тохиолдолд дахин эмчилгээг эхлэхийг зөвлөмж болгосон.

Нөөц, эх үүсвэрийн бодлого

Тогтмол АлАТ мөн ДНХ-г хянан шинжлэх нь үнэ өртөгийн хувьд үр дагаварыг дагуулдаг. ХВВ-ДНХ-г шинжлэх урвалжын хүртээмж хязгаарлагдмал байдаг бага болон дунд орлоготой улс орнуудад (ялангуяа хөдөө орон нутагт) өвчний давшингуйрах эрсдлийг тогтоохын тулд хамгийн багадаа ийлдсэн дэхь АлАТ-ын түвшинг хянаж шинжлэх шаардлагатай. Гэсэн хэдий ч, HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг хүмүүст өвчний сэдрэл болоод үе шатыг тайлж мэдэхийн тулд зөвхөн ийлдсэн дэхь АлАТ-аар зогсохгүй мөн бас давхар ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг шинжлэх шаардлагатай. Элэгний хатуурлыг тодорхойлох инвазив бус сорилуудыг (APRI гэх мэт) өвчний даамжирлын нотолгоонд эсвэл элэгний өвчний үе шатын үнэлгээнд тогтвортой хэрэглэж болох боловч тэдгээрийн циррозыг танин тогтоох эерэг таамаглах чанар (PPV)ийг нь эмнэлзүйн шалгуур үзүүлэлт болон лабораторын шалгуур үзүүлэлтүүдтэй (АлАТ ба ХВВ-ДНХ-ийн түвшин) хамтад нь хэрэглэж байх хэрэгтэй. Тогтмол хийгдэж байгаа хяналтын шинжилгээнд хамтатган нэмэлтээр ЭЭӨ-өөс урьдчилан сэргийлэх хяналт шинжилгээг хийх нь хэдэн хэдэн ач холбогдолтой. Үүнд: Цирроз үүсч байгаа эсэх болон элэгний дутагдал эсвэл ЭЭӨ үүсч даамжрахаас сэргийлэхийн тулд вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэх эсэхийг шийдэх гэсэн илүү давуу боломжыг олгодог. *(Бүлэг 9.3 Элэгний эсийн өмөнг хянан шинжлэх)*

ХВВ-ийн идэвхгүй халдвартай хүмүүст болон эмчилгээнд хамрагдаж байгаа эмнэлзүй тогтвортой хүмүүст зориулсан нийгмийн хамламж үйлчилгээний төвүүд болон сувилагч төвтөй клиникүүд байдаг бөгөөд мэргэжлийн эмчийн хяналт зөвлөгөө нь өвчний даамжирсан шатанд байгаа хүмүүст болон хатууралттай , явц даамжрал нь тодорхойгүй байгаа эсвэл эмчилгээ хийх үгүй нь тодорхойгүй байгаа хүмүүстхянамгай хандах нь зүйтэй.. Хэрэв өвчнийг эмч биш эмнэлэгийн мэргэжилтэн дагаж хянах бол лабораторын шинжилгээний хариуг дүгнэн унших нэмэлт сургалтуутад эмнэлэгийн мэргэжилтнүүдээ хамруулах хэрэгтэй.

9.2. Тенофовир ба Энтекавирийн хорт нөлөөг шинжлэн хянах

Зөвлөмж

- Вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлүүлэхээс өмнө бүх өвчтөнд бөөрний үйл ажиллагааг шинжилж үйл ажиллагаа нь алдагдах эрсдэл байгаа эсэхийг үнэлэхшаардлагатай.
- Тенофовир болон энтекавираар удаан хугацааны эмчилгээ хийлгэж буй хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааг нь жил бүр хянан шинжилж хүүхдэд өсөлтийг нь анхааралтайгаар хянан бүртгэж байвал зохино. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар маш сул)*

[a]Бөөрний үйл ажиллагааны суурь шинжилгээнд: ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ,мөн түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд (eGFR)-ыг коккрофт-Голт-ийн (CG)-ийн томъёогоор эсвэл бөөрний өвчтөй хүмүүс дэх хоол зохицуулалтыг (MDRD) томъёогоор тодорхойлж креатинины клиренс(CrCl)-ийг тооцоолно. Мөн http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi. онлайн бодолт хэрэглэх боломжтой, хүүхдүүдийн тухайд Schwartz эсвэл төстөй томъёог хэрэглэж болно.: http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi.

CG томъёо: eGFR = (140 - нас) х(биеийн жин кг-аар) х 0.85 (хэрэв эмэгтэй бол) / (72xCr нь мг%)

MDRD томъёо: eGFR = 175 х ийлдэс Cr -1.154 х нас - 0.203 х 1.212 (хэрвээ өвчтөн хар арьстай бол) х 0.742 (хэрвээ эмэгтэй бол) Эдгээр томъёонууд дээр үндэслэн гаргасан бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд нь хэрвээ тухайн өвчтөнд булчингийн масс нас, хүйсний стандартаас доогуур байх юм бол бөөрний үйл ажиллагааны алдагдлын зэргийг байгаагаас нь дутуу үнэлэх болох юм, энэ нь ХДХВ-ын халдвартай хүнд ихэвчлэн тохиолддог (1).

[b]Бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал нь дараах өндөр эрсдэлтэй хүчин зүйлээс нөхцөлдөнө: ээнэгшлээ алдсан цирроз, CrCl <50 мл / мин, ахимаг нас, биеийн жингийн индекс (БЖИ) <18.5 кг/м2 (эсвэл биеийн жин <50 кг), цусны даралт ихсэлтийг муу хянах, шээсээр уураг алдах, хяналтгүй чихрийн шижин, идэвхтэй гломерулонефрит, нефротоксик эмийг зэрэгцүүлэн хэрэглэсний улмаас эсвэл ХДХВ-ийн халдварын тохиолдолд протеаза дарангуйлагч (PI) ихээр хэрэглэх, эрхтэн шилжүүлэн суулгах зэргийг дагалдаж үүсдэг.

ЦОНХ 9.2 Бөөрний үйл ажиллагааг хянаж шинжлэх ба үнэлэх

1. Хэрэв тооцоолсон бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд (eGFR) <50 мл/мин, эсвэл бөөрний үйл ажиллагаа алдагдах эрсдэлтэй, удаан хугацаанд чихрийн шижинтэй, хяналтгүй даралт ихэсдэг эсвэл хүнд хэлбэрийн яс зөөлөрсөн /ясны сийрэгжилтэй бол эмчилгээ эхлэх анхны үеэс л тенофовир хэрэглэхээс зайлсхийж энтекавирыг оронд нь хэрэглэхийг бодолцох хэрэгтэй эсвэл тенофовирийн тунг (хүснэгт 9.1 заасны дагуу) бууруулж хэрэглэх хэрэгтэй. 2-12 насны хүүхдэд тенофовир хэрэглэхийг зөвлөмж болгодоггүй бөгөөд бөөрний дутагдалтай ямар ч хүүхдэд хэрэглэхийг мөн адил зөвлөдөггүй.
2. Тенофовирыг хэрэглэхдээ ойрын хугацаанд адефовир хэрэглэж байсан хүмүүст эсвэл адефовиртэй хавсарч хэрэглэглэхээс зайлсхийх зүйтэй ба бусад бөөр гэмтээгч эмүүдтэй (жишээ нь аминогликозид, амфотерицин В, фоскарнит, ганцикловир, ванкомицин, цидофовир) хавсарч хэрэглэсэн тохиолдолд бөөрөнд сөрөг нөлөө/урвал үүсэх өндөр эрсдэлтэй тул мөн адил зайлсхийх хэрэгтэй.
3. Эмчилгээний явцад, хэрэв креатинин клиренс (CrCl) 50 мл /мин-аас доош буурах эсвэл ямар нэгэн өөр шалтгаан хараахан тогтоогдоогүй байхад бөөрний үйл ажиллагаа даамжран буурах тохиолдолд эмийн тунгийн болон тун хоорондын хугацааны зохицуулалт (Хүснэгт 9.1 заасны дагуу)хийх, эсвэл эмчилгээг зогсоох, болон бөөрний үйл ажиллагааг анхааралтай хянах шаардлагатай.
4. Хэрэв эмчилгээг зогсоосон тохиолдолд , элэгний үйл ажиллагааг анхааралтай хянан шинжлэх хэрэтэй, учир нь эмчилгээг зогсоосон үед хүнд зэргийн элэгний цочмог үрэвсэлийн сэдрэл тохиолдсон тухай мэдээлэгдэж байсан, ийм тохиолдолд эмчилгээг дахин эхлэх ч шаардлага гарч болдог.
5. НА эмчилгээний явцад хийгдэх хяналтанд дараах шинжилгээнүүд багтдаг. Үүнд: туузан сорилоор шээс ний уураг, глюкозыг тодорхойлох (чихрийн шижингүй үед болон ЧШ сайн хянагдаж байгаа бол), ийлдэс дэх креатинин, тооцоолсон eGFR-ын бууралт, ийлдэсний фосфат, шээсэн дэх уураг-креатинин харьцаа (эсвэл хэрэв боломжтой нөхцөлд фосфатын хэсэгчилсэн ялгаралыг), түүнчлэн хүүхдийн өсөлтийг тенофовир хэрэглэж байгаа үед ажиглах хэрэгтэй. Боломжтой бол бөөрний үйл ажиллагаа хэвийн насанд хүрсэн хүмүүсийн хувьд жилийн шинжилгээний хамгийн бага хяналтын багцад нь шээсний шинжилгээний туузан сорил, eGFR-г тодорхойлох креатинины сорилыг боломжтой бол багтаах нь зүйтэй.
6. НА эмчилгээний явцад хяналтын давтамж нь бөөрний үйл ажиллагааны алдагдалын эрсдэлт хүчин зүйлээс хамаарч, өндөр эрсдэлтэй хүмүүст илүү олон байх ёстой.
    a. Бөөр хордох өндөр эрсдэлтэй хүмүүст: хэрэв ямар нэгэн муудах шинж тэмдэг үгүй бол 6 сар тутам. CrCl 50 мл/мин-аас бага хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааны хяналтыг илүү ойрхон хийх шаардлагатай.
    b. Бөөр хордох эрсдэл багатай хүмүүст: Бөөрний үйл ажиллагааг тогтмол хянах шаардлагагүй эсвэл муудсан шинж тэмдэг байхгүй байсан ч 12 сар тутам хийж болно.
7. Ясанд эрдэсийн нягтрал багассан буюу дутагдалтай эсвэл хугарал гэмтлийн сэжиг байгаа тохиолдолд зохих зөвлөлгөөг авах шаардлагатай.

ХҮСНЭГТ 9.1. Бөөрний эмгэгтэй насанд хүрэгчдэд зөвлөмж болгох эмийн тунгийн зохицуулалт

	Тун хоорондын буюу тунг багасгах зөвлөмж			
Эм	КрКл (мл/мин)[c]			
	>50	30-49	10-29	<10 Хемодиализ буюу CAPD
Тенофовир[a, b]	Нэг таблет 300 мг 24 цаг тутам (7.5 хутгуур нунтаг 24 цаг тутам)	Нэг таблет 300 мг 48 цаг тутам (160 мг буюу [3 хутгуур] нунтаг 24 цаг тутам)	Нэг таблет 300 мг 72-96 цаг тутам (60 мг буюу [1.5 хутгуур] нунтаг 24 цаг тутам)	300 мг нэг таб 7 хоног бүр (диализ ойролцоогоор бүр 12 цаг дууссаны дараа, эсвэл нунтаг нь 20 мг [0.5 хүрз]) нь ойролцоогоор бүр диализ 12 цагийн дараа дуусгах
Энтекавир	0.5 мг өдөр бүр[d]	0.25 мг өдөрт 1 удаа буюу 0.5 мг 48 цаг тутам	0.15 мг өдөрт 1 удаа буюу 0.5 мг 72 цаг тутам	0.05 мг өдөрт 1 удаа буюу 0.5 мг 7 хоногтоо 1 удаа
Энтекавир (ээнэгшилтгүй элэгний өвчинд)	1 мг өдөр бүр	0.5 мг өдөрт 1 удаа буюу 1 мг 48 цаг тутамд	0.3 мг өдөрт 1 удаа буюу 1 мг 72 цаг тутамд	0.1 мг өдөрт 1 удаа буюу 1 мг 7 хоногтоо 1 удаа

a.Тенофовир дизопроксил фумарате (ТДФ) 300 мг бол тенофовир дизопроксил 245 мг эсвэл тенофовир 136 мг -тай эн тэнцүү

b. Тенофовирийн (33 мг/гр 60 гр багцаар) залгихад хялбар үрлэн хэлбэр нь мөн адил өргөнөөр олдоцтой байдаг. Тунгийн тохируулалт нь амаар уух үрлэн хэлбэрийн хувьд шахмалтайгаа адил юм.

c .Биеийн булчингийн жинг ашиглан тооцоолно.

d. 0.5 мг-аас бага тунг амаар уух шингэн хэлбэрээр зөвлөмж болгодог. Ламивудинд тэсвэртэй хүмүүст энтекавирийг зөвлөмж болгодоггүй.

9.2.1. Оршил

Тенофовир голлон бөөрөөр ялгардаг ба түүний гаж нөлөө нь бөөрний сувганцрын проксималь хэсгийн эсийн гэмтлээр илэрдэг. Бөөрний гэмтлийн хүндийн зэргийн цар хүрээ нь субклиник хэлбэрээр илрэх бөөрний сувганцарын хөнгөн хэлбэрийн үйл ажиллагааны алдагдал болон гипофосфатеми-гээс класик Фанкони синдром болон бөөрний түүндгэнцэрийн шүүх үйл ажиллагаа алдагдах хүртэл өргөн хүрээнд байдаг (1-4). Эмчилгээний эрт үед остеопороз болон остеопени-ээр илрэх ясны эрдэсжилтийн бага зэргийн бууралтууд мэдээлэгдэж байсан (5-8) мөн ховор тохиолдолд лактик ацидоз мөн стеатозоос болж элэг томорч болно.. Энэ нь үхэлд хүргэж ч болзошгүй юм. Тенофовирээс шалтгаалан бөөр хордож болох мэдэгдэж буй эрсдэлт хүчин зүйлд бөөрний үйл ажиллагааны далд хямрал CD4 эсийн тоо цөөн биеийн жин бага байх зэрэг багтдаг (9-11). Бөөрний гэмтэж байгаа цаад механизм бүрэн тогтоогдоогүй гэхдээ сувганцрууд гэмтдэг нь тодорхой юм. MRP7 генийн дотор удам зүйн хувилбарууд тенофовирийг бөөрний сувганцраар зөөвөрлөхөд нөлөөлж мөн бөөрийг хордуулахад оролцдог байж болох юм (12). Ихэнх тохиолдолд тенофовирийг зогсоосны дараагаар бөөрний сувганцарын үйл ажиллагааны

алдагдал нь эргэн сэргэдэг ч гэсэн тогтвортой үйл ажиллагааны алдагдал ч мөн мэдээлэгдээд байгаа юм. Энтекавир мөн бөөрөөр ялгардаг гэхдээ бөөрний проксималь сувганцрын гэмтэл маш бага тохиолддог. Мөн түүнчлэн вирүсийн эсрэг эмчилгээнээс гадна ХВВ-ийн халдвар нь бөөрний үйл ажиллагаанд нөлөө үзүүлж болох юм (14, 15).

9.2.2. Нотолгооны хураангуй

Асуудал: Нотолгооны тойм судалгааны зорилго бол архаг В вирүст хепатит бүхий насанд хүрэгчид өсвөр насныхан мөн хүүхдэд хор нөлөөг хянан шинжлэх зохистой тоо давтамж, арга хэлбэрийг тодорхойлох явдал юм. Ном зохиолыг эргүүлэн хайх эхний үед ямар нэг судалгаа мөн аливаа хор нөлөөг хянаж шинжлэх стратегийн үр дүнг шууд харьцуулсан өөр судалгааг ч олоогүй учраас эрэл хайгуулыг цаашид анхлан болон давтан эмчлүүлэч нарт Тенофовир болон Энтекавирийг удаан хугацаанд хэрэглэхэд тэдний бөөрөнд үзүүлэх хор нөлөөн дээр төвлөрсөн. Ингэхэд насанд хүрэгчдэд Тенофовир хэрэглэсэн 8 судалгаа олдсон ба тэдний 2 судалгаа нь ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай өвчтөнүүдтэй, болон 4 судалгаа энтекавир хэрэглэсэн судалгаа байв (9, 16-22, 24, 26-32). Хүүхдэд хийгдсэн судалгаа байгаагүй. Судалгааны датанууд нь хяналтын бүлэггүй ажиглалтын судалгаан дээр үндэслэгдэж байгаа учраас нотолгооны чанар нь маш сул гэж үнэлэгдэж байгаа.

Тенофовир хэрэглэж байгаа хүмүүст урьдчилан сэргийлэх тогтмол хорт нөлөөны хяналт шинжилгээ эсвэл эмнэлзүйн шаардлагатай нь тогтоогдсон үед төлөвлөсөн хяналт шинжилгээ гэх мэтчилэн хяналтын аргыг шууд харьцуулсан судалгаа байхгүй. Африкт ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг боловсруулахад ХДХВ-ийн халдвартай насанд хүрэгчдэд хийгдсэн эмнэлзүйн судалгааг эмнэлзүйн хяналт шинжилгээтэй лабораторийн үзүүлэлтийг харьцуулахад Тенофовир хэрэглэж байсан хүмүүст eGFR буурах эрсдэл нэмэгдсэн ч 5 жил ажиглахад бөөрний дутагдалд хүрэх эрсдэл төдийлөн нэмэгдээгүй байна (23). *(Нотолгооны чанар сул).*

Тенофовир эмчилгээг 2-5 жилийн хугацаанд хийж бөөрний үйл ажиллагааг хянасан цөөн хэдэн проспектив судалгаа байсан (16-29, 24). Ер нь эмчилгээний эхний жилдээ ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ ихэссэн өвчтөнүүдийн эзлэх хувь (ихэнхидээ > 0,5мг / дл) өндөр буюу (8,9%) байсан гэхдээ энэ нь хугацаа өнгөрөх тусам буурч байсан 2 дахь жилд 0,8 % нь , 3 жил дах жилд 0% нь байсан. 5 дахь жилд нь хянахад тэдний 1%-д хүрэхгүй шахам хүнд ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ анхны босгоос нэмэгдсэн эсвэл ийлдсэн дэх фосфат болон GCl буурсан байв (19). Тенофовироор 48 долоо хоног эмчлэгдсэн ээнэгшлээ алдсан элэгний өвчтэй хүмүүсийн 9%-д ийлдсэн дэх креатинины өтгөрөл нэмэгдсэн хэдий ч эмчилгээгээ зогсоосон тохиолдол цөөхөн байсан. (20) Удаан хугацааны (3-5 жил) энтекавир эмчилгээний үр дүнг судалсан судалгаанд түүний гаж нөлөөний үр дагаварын тухай мэдээлэл хязгаарлагдмал байсан (25-31). Санамсаргүй түүврийн хяналтын бүлэгтэй нэг судалгаанд 96 долоо хоног дан энтекавираар эмчлэгдэж байсан өвчтөнүүдийн 1.6%-д ийлдсэн дэх креатинин ихэссэн байжээ (32).

ХВВ/ХДХВ-ийн ко-халдвартай хүмүүст: ХДХВ-тэй уялдсан нефропати оролцуулаад (ретровирүсийн эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүсийн 25% хүртэл нь eGFR буурдаг) бөөрний архаг өвчний хохирол гэмтэл өндөр байдаг ч гэсэн (33) ХДХВ-ийн халдвартай хүмүүст тенофовироос шалтгаалсан бөөрний гэмтэл мөн богино болон дунд хугацаанд (9-11, 14, 22) тохиолдох нь мөн бага байсан. Таван жил гаруй үргэлжилсэн дагаж судалсан проспектив когорт судалгаанд эмчлүүлэгчдийн 3%-д бөөрний үйл ажиллагаанд маш бага бууралттай (4.5 дах жилд eGFRд гарсан өөрчлөлт —9,8 мл/мин/1,73м2) хамтаар ийлдсэн дэх креатинины хэмжээний ихсэлт мөн ясны эрдэсжилт ч буурсан хэдий ч эдгээр гаж нөлөөний клиник ач холбогдол нь ялангуяа удаан хугацааны эмчилгээний үед хараахан тогтоогдоогүй байгаа юм (9,20).

ХВВ-ийн дан болон ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай хүмүүст GFR буурахтай холбоотой үл хамааралт эрсдэлт хүчин зүйс нь нь ахимаг нас, Африк бус гарал үүсэл, eGFR анхнаасаа бага байх, тенофовир эмчилгээний үргэлжилсэн хугацаа мөн ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ >2000 IU/mL (8-10)байгаа юм.

Хүүхэд болон өсвөр нас: Тенофовирийг хэрэглэсний улмаас ясны эрдэсжилтийн нягт буурах нь хүүхдүүдэд ажиглагдаж байсан, гэхдээ яагаад ингэж буурдаг, цаашдаа өсөлтөнд нөлөөлдөг эсэх мөн яс хугарах эрсдэлтэй эсэх нь тодорхойгүй юм. Өсвөр насныханд (12-оос 18 настай) хийсэн санамсаргүй түүврийн хяналтын бүлэгтэй судалгаанд 72 дахь долоо хоногт нуруу ясны нягт 6%

буурах ба аюулгүй байдлын шалгуурыг хангасан өвчтөн байгаагүй. Хүүхдэд тенофовироос шалтгаалсан ясны хорт нөлөөг хэрхэн хянах, яаж сайн хэмжих тухай асуудал тодорхойгүй байна. Хос энергит рентген шингээлт метрийг хэрэглэж болох хэдий ч ихэнхи газруудад хийгдэх нөхцөл болоцоо байдаггүй бөгөөд ясны зөөлрөлтийг илрүүлж чадахгүй юм. Гэхдээ тенофовир эмчилгээ хийлгэж байгаа хүүхдүүдэд тэдний өсөлтийг нягт нямбай хянан шинжилж байхыг зөвлөдөг. Хүүхдэд хэрэглэхэд энтекавирийн аюулгүй байдлын үзүүлэлтүүд нь насанд хүрэгчдийн нэгэн адил одоо үргэлжилж байгаа судалгаанд энтекавирийн 48 долоо хугацаанд харэглэхэд ямар нэгэн бөөрний гаж нөлөө эргэн мэдээлэгдээгүй байгаа гэж Америкийн хүнс эмийн агентлагийн (FDA AI4632) системд байна.

Бөөрөнд үзүүлсэн гаж нөлөөг шинжлэх: Тенофовироос шалтгаалсан бөөрний гэмтлийн эмгэгийг оношлох, хянаж шинжлэх оношилгооны аргын тухай хийгдсэн судалгаа хомс байгаа. Зарим тохиолдолд ийлдсэн дэхь креатинины хэмжээ хэвийн байх боловч бөөрний үйл ажиллагаа хямарсан байдаг, иймд зарим үед цусан дахь креатинины абсалют хэмжээнд хэт найдан урьд нь бөөрний өвчтэй байсан хүмүүст тенофовир хэрэглэхэд хүрэх тохиолдол ажиглагддаг байна.., Тенофовироор эмчлэгдэж байгаа бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд хэвийн байгаа (хэвийн eGFR-тай) хүмүүстэй харьцуулахад, тенофовирийн бөөрөнд үзүүлэх хор нөлөөг үнэлэхээр биопсийн шинжилгээ хийлгэсэн диабетгүй, ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ ихэссэн хүмүүст глюкозури тохиолдох нь олон байсан. Иймд тенофовирээс шалтгаалсан бөөрний хүнд эмгэгийг илрүүлэхэд глюкозурийг илрүүлэх шээсний туузан сорил бол үр ашигтай шинжилгээ байж болох юм (35).

9.2.3 Зөвлөмжид зориулсан үндэслэл

Үр ашиг ба хор хөнөөлийн тэнцэл

Тенофовир нь бөөрөнд хор уршиг үүсгэж цусанд фосфат бууруулж, ясны эрдэсжилт алдагдан зөөлрүүлэх эрсдэлтэй хэдий ч нотолгооны тойм судалгаагаар ялангуяа эрсдэлт хүчин зүйл байхгүй бол ХДХВ-ийн халдвартай байсан ч тенофовир болон энтекавирийн удаан хугацааны эмчилгээ хийхэд тэдгээр гаж нөлөө үүсэх эрсдэл их биш (бөөрийг хордуулах магадлал 0,3%-2%) юм. Зөвлөмж боловсруулах баг нь нотолгоо хязгаарлагдмал байгааг үндэслэн ХВВ-ийн дан халдвартай хүмүүст бөөрний үйл ажиллагаа хямрах суурь эрсдэлийг категорчлох мөн бөөрний үйл ажиллагаанд суурь үнэлгээ шинжилгээ хийх 2 чиглэлийн нөхцөлт зөвлөмж гаргасан, мөн хүүхдүүдийн өсөлтийг хянан шинжлэх, жил бүр бөөрний үйл ажиллагааг хянахыг зөвлөмж болгосон.

Суурь үнэлгээ: Бөөрний үйл ажиллагаа хямрах суурь эрсдэлийг ангилах нь бөөрний үйл ажиллагааны суурь үнэлгээний дагуу аль ч үед нь тенофовирийн тунг зохицуулах эсвэл БТШ буурсан тохиолдолд энтекавирийг сонгож мөн бөөрний гэмтэл үүсэх эрсдэл өндөр байгаа (ээнэгшлээ алдсан цирроз бөөрний далд эмгэг [КрЦИ<50 мл/мин] БЖИ бага, нас ахимаг)тохиолдолд сайтар чиглэсэн зорилготой хяналт шинжилгээг хийх боломжыг олгодог. Хэдийгээр энтекавирийн бөөр хордуулах нөлөөг тенофовиртой -харьцуулсан нотолгоо нарийн тусгагдаагүй, гэвч бөөрний ТШХ<50 мл/мин үед энтекавирийг давуутай сонгох тухай энэ зөвлөмжид тусгасан. ДЭМБ-ын 2013 оны нэгдсэн удирдамжинд ХДХВ-ийн халдвартай тохиолдолд Тенофовирт суурилсан эмчилгээний горимыг сонгохдоо ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэхдээ креатинины суурь шинжилгээг хийх шаардлагагүй гэдгийг цохон тэмдэглэсэн. Энэ удирдамж нь 2015 онд шинэчлэгдэнэ.

Хяналт шинжилгээ: Бөөрний үйл ажиллагааны хямрал хүндэвтэр мөн хүнд болж даамжрах тохиолдол Тенофовир хэрэглэгчдийн дунд цөөн байсан, бөгөөд архаг В хепатиттай хүмүүст дагалдсан хяналт шинжилгээ хийх мөн хийхгүй байх, ердийн хяналт шинжилгээний үнэ өртөг мөн үр ашгийн харьцуулсан нотолгоо хангалтгүй байсан. Иймээс удирдамж боловсруулах баг бөөрний өвчин эмгэг үүсэх мөн гүнзгийрэхээс сэргийлэх нь чухал байсан тул тенофовир эмчилгээ эхэлсний дараа БТШх-ийн өөрчлөлтийг илрүүлэхийн тулд бөөрний үйл ажиллагааны хяналт шинжилгээ хийхийг зөвлөмж болгон тусгасан. Энэ нь бөөрний өвчний эцсийн шатанд хүртэл гүнзгийрсэн үед, диализ эмчилгээний хүртээмж хангалтгүй байгаа ялангуяа бага болон дунд орлоготой орнуудын нөхцөлд чухал юм. Бөөрөнд хор нөлөө үүсэх эрсдэл багатай хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааны үечилсэн хяналт шинжилгээг 12 сар тутам хийхийг зөвлөмж болгосон.

Эмчилгээний явцад бөөрний үйл ажиллагаа муудсан болох нь батлагдсан дараах тохиолдолд (бөөрөнд хортой эмүүд протеазыг хориглогчдоор дэмжүүлсэн дагалдах эмчилгээ авч байгаа хүмүүсийн мөн хяналтгүй гипертензитэй, диабеттэй удсан, бөөрний далд өвчтэй байсан, нас өндөр зэрэг бөөрөнд хордлого үүсэх эрсдэл өндөр байгаа бусад бүлэг хүн амд мөн суурь шинжилгээнд БТШх алдагдсан (<50мл/мин) хүмүүст хяналт шинжилгээг илүү олон давтамжтай (наад зах нь 6 сар тутам) хийхийг зөвлөмж болгосон. Хэрэв бөөрний үйлажиллагааны хяналт шинжилгээн дээр үндэслэж эмийн тунг зохицуулваас бөөрний гэмтэх эрсдэл ч мөн багас ч болох ба сувганцрын доголдол нь ихэнхи тохиолдолд арилах үйл ажиллагаа нь сэргэх боломжтой юм.

Шинжилгээ: Удирдамж боловсруулах баг нь ялангуяа нөөц боломж хязгаарлагдмал орон нутагт бөөрний өвчнийг хянан шинжлэхэд ямар шинжилгээнүүдийг хэрэглэж болох тусгасан удирдамж хязгаарлагдмал баримт нотолгоотой байна. Бөөр хордуулах тенофовирийн нөлөө нь зонхилон сувганцаруудад чиглэдэг түүдгэнцрийн үйл ажиллагааны сорил нь сувганцарын гэмтлийг шинжлэхэд зохимжтой биш бөгөөд бөөрний сувганцрын хордлого гэмтлийг илрүүлэх өөр энгийн шинжилгээ одоогоор алга байна. Мөн түүнээс гадна бөөрний үйл ажиллагаа нь хямарсан хэдий ч ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ хэвийн байдаг. Зарим хүмүүс болон урьд нь бөөрний эмгэгтэй байсан хүмүүст ийлдсэн дэх креатинины абсолют хэмжээнд тулгуурлан тенофовир хэрэглэж болох юм. Ийлдсэн дэх креатинины хэмжээ, боломжтой бол БТШх-ийг MDRD томъёогоор бодож, ийлдсэн дэх фосфат мөн шээсний туузан сорилоор уураг болон протейнури, глюкозийг үзэх аргууд нь хяналт шинжилгээнд орно. Тенофовир хэрэглэж байгаа хүүхэд, өсвөр үеийнхэнд өсөлтөнд нь хяналт үнэлгээ хийвэл зохино.

Нөөцийн бодлого: Ийлдсэн дэх креатинин болон фосфатын хэмжээг удаан хугацаанд хяналт үнэлгээ хийж, хэмжих мөн ясны эрдсийн нягтийн скан хийх нь эмчилгээ болон тусламж үйлчилгээний өртөг зардлыг нэмэгдүүлдэг. Заримдаа креатининыг шинжлэх нөхцөл боломж хомс байж болох юм. Бага болон дунд орлоготой улс орнуудад шээсний туузан сорил нь хэрэглэхэд энгийн бөгөөд хямд сонголт байж болох юм. Удаан хугацаанд эмчилгээг үргэлжлүүлэх мөн хянахын тухайд хүний нөөц болон лабораторын багаж хэрэгслийн зохистой хангамж асуудлууд мөн анхаарал татаж байна. *(Бүлэг12: Үндэсний хөтөлбөрийг хэрэгжүүлэх бодлого)*

Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд

- Протеза ингибиторыг нэмэлтээр авч байгаа, чихрийн шижинтэй, даралт ихсэлтэй хүмүүст гэсэн зөвхөн эрсдэлтэй хүн амд эсвэл бүх л тенофовир, энтекавирыг удаан хэрэглэж байгаа хүмүүст бөөрний үйл ажиллагааны хяналтыг ердийн лабораторийн илрүүлэгийг зардал үр дүнгийн тооцоог хийж үнэлэх
- Тенофовиртой холбоотой хоруу чанар үүсэх эрсдэл нь хамгийн өндөр хүмүүсийг тодорхойлохын тулд шээсний туузан сорил, бөөрний шүүлтийн хурдыг сийвэндэх креатинин дээр суурьлан тооцоолох хослуулсан хяналтаар (зардал үр дүнгийн судалгаагаар) хийх гэх мэт хялбашуулсан аргыг үнэлж боловсруулах.
- ХВВ/ХДХВ-ийн хавсарсан халдвартай болон ХВВ-ийн халдвартай хүмүүст тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир алафенамидын урт хугацааны хоруу чанар, аюулгүй байдалыг харьцуулсан тогтоох.

9.3 Элэгний эсийн өмөнгийн (ЭЭӨ) хяналт илрүүлэг шинжилгээ

Зөвлөмж

ЭЭӨ-г эрт илрүүлэх урьдчилан сэргийлэх хэт авиан болон AFP-ын шинжилгээг 6 сар тутамд дараах хүмүүст хийхийг зөвлөмж болгосон:

- Циррозтой бүх хүмүүст нас болон эрсдэлт хүчин зүйлийг үл харгалзан *(Чанд зөвлөмж, нотогооны чанар сул)*
- Гэр бүлийн ЭЭӨ түүхтэй хүмүүст *(Чанд зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*
- ХВВ-ДНХ>2000 IU/mL илэрсэн 40 дээш насны бүх хүмүүст (бүс нутгийн ЭЭӨ-ийн тохиолдолын байдлаас хамаарч арай залуу нас ч байж болно) эмнэлзүйд элэгний хатуурлын шинж

тэмдэггүй (эсвэл APRI оноо <2 -г үндэслэн) байхгүй байсан ч 6 сар тутам ЭЭӨ-ийн хяналт шинжилгээг хийнэ. *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул)*

аОлон улсын Хавдарын агентлаг (IARC) -ийн GLOBOCAN төсөл нь дэлхийн 184 орны үндэстэн тус бүрд нь зонхилон тохиолдох хавдарын тархалт болон нас баралт, тохиолдолын тоог шинэчлэн гардадаг, үүнд элэгний эсийн хавдар мөн ордог. GLOBOCAN төсөл нь 2012 онд тохиолдолын тоог хүйс тус бүрт гаргасан. 1,3 болон 5 жилийн тархалтын мэдээлэл нь зөвхөн насанд хүрэгчдийн мэдээлэлээс бүрддэг. (15 нас болон түүнээс дээш)

9.3.1. Оршил

АВХ нь элэгний хатуурал, хавдраар нас барах эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг бөгөөд жилд 650.000 гаруй хүн ЭЭӨ нас барж байна (1). Нөөц хязгаарлагдмал, ХВВ тархалт өндөр орнуудад ЭЭӨ анх оншлогдох үед л ХВВ-тэй гэдэг нь зэрэг оношлогддог. Тэдний ихэнх нь (80-90%) ЭЭӨ оношлоход элэгний хатуурал үүссэн байдаг, заримдаа ХВВ шалтгаант ЭЭӨ байвал элэгний хатуурал үүсээгүй байдаг нь ялангуяа ХВВ-ийн шалтгаантай ЭЭӨ-ийн үед идэрхий байдаг. ЭЭӨ гол асуудал нь даамжирсан явцтай, төгсгөлийн шат хүртэл шинж тэмдэггүй явагддагт оршино. Хүндэрсэн шатанд ЭЭӨ-ийн эмчилгээ хязгаарлагдмал, тавилан их муу. ЭЭӨ нь хавдарын хэмжээ, тоо, элэгний үйл ажиллагааны алдагдлаас хамаарах ба хэрвээ хавдарын хэмжээ жижиг, эрт шатандаа оношлож эмчилгээ эхэлсэн тохиолдолд тавилан сайжирдаг. Ийм учраас ЭЭӨ эрт шатанд нь (хавдар<3см) оношлох нь үр дүнтэй эмчилгээ сонгоход нөлөөлнө. Бага болон дунд орлоготой орнуудад элэг шилжүүлэн суулгах болон элэг тайрах мэс засал хийх нөөц бололцоо хязгаардмагдал нөхцөлт урьдчилан сэргийлэлтийн программд жижиг хавдарын эмчилгээг суулган хэрэгжүүлэх шаардлагатй болдог, энэ нь өндөр орлоготой орнуудад ч мөн адил байдаг. Элэгний жижиг хавдарын эмчилгээнд этанол тарих, RFA эмчилгээ ордог. AFP, хэт авиан шинжилгээ нь АВХ-тай хүнд ЭЭӨ-г эрт илрүүлэх урьдчилан сэргийлэлтийн гол арга болж байгаа . Хэдийгээр одоогийн нотолгоо баримтууд нь хагас жил тутамд хийгдэх урьдчилан сэргийлэлтийн шинжилгээ нь хавдарыг эрт оношлиход хангалттай гэж байгаа ч хяналтын давтамж хоорондын хугацааны хувьд тогтсон нэг шийдэл алга байна.

9.3.2. Нотолгооны хураангуй

Асуудал: Нотолгооны эргэмж судалгааны *(Вэб хавсралт 2:SR9c)* зорилго нь АВХ хүнд ЭЭӨ-ийг эрт үед нь оношлох үр дүнтэй аргыг тодорхойлох. Эрт оношлогооны аргууд нь дараах шинжилгээнүүдийг эсвэл тэдгээрийг хавсран өөр өөр хяналтын давтамжтайгаар хийдэг: хэвлийн хэт авиан шинжилгээ (USS) болон ийлдсийн AFP-ний хэмжээ ордог ба тэдгээрийг ямар ч шижилгээгүйгээр хийгдсэн болон эдгээр аргуудын аль нэгийг хэрэглэснээр харьцуулсан. Үр дүнг зөвхөн өвчинд онцлог эсвэл бүх шалтгаантай нас баралт байдлаар хамрагдсан: Хавдарын оношлогоо оношлогдох үеийн хавдарын хэмжээ болон үед шат мөн үнэ-үр дүнгийн судалгаа. Судалгаанд оролцогчдын 50-аас их %-д ХВВ тодорхойлогдсон тохиолдолд судалгааг авч үзсэн. Эргэмж судалгаанд орсон 8 судалгааны 5 нь эмнэлзүйн (2RCT БНХАУ (2;3) хийгдэж өөр (2,4-7)газар хэвлэгдсэн) 2 нь Солонгост (8,9), 1 нь Канадад (10) хийгдсэн судалгаа байсан. 3 нь 2012 онд Кохраны эргэмж судалгаанд орсон (Америк (11), Колумба (12) болон Английн Нэгдсэн Вант Улс тус бүрээс тус тус нэг) эдийн засгийн үнэлгээний судалгаа байсан. Эмнэлзүйн судалгаа бүр нь өөр өөр эрт илрүүлэгийн хяналтыг харьцуулсан: 6 сар тутам АФП хянах хяналтыг ямар ч хяналтгүй байхыг харьцуулсан (3), 6 сар тутам хэвлийн хэт авиан шинжилгээ болон АФП-ын хяналтыг 6 сар тутам АФП-ын хяналттай харьцуулсан (2), эсвэл хэвлийн хэт авиан шинжилгээ болон АФП -ын шинжилгээг 6-аас бага сараар хяналтыг USG болон АФП-ын 6-аас дээш сарын хяналттай харьцуулсан (8). Энэ бүгдээс гадна судалгаанд хамрагсдын тоо хязгаарлагдмал байсан ба хүүхэд, жирэмсэн эмэгтэйчүүд эсвэл ХВВ/ХДХВ-ын хавсарсан халдвартай хүмүүс хамрагдаагүй байсан. Судалгаанд оролцогчдын ихэнх хэсэг нь эрэгтэй хүмүүс байсан. Нотолгооны чанар нь багаас маш бага байсан.

ЭЭӨ илрүүлэх арга зам: Уг өвчнөөс хамааралт нас баралтыг 6 сар тутам хийгдсэн хэвлийн эхо; AFP огт хийлгээгүй (OR 0,57; 95% CI:0.37-0.89), 6 сараас дотогш хугацаанд хэвлийн эхо; AFP шинжилгээг 6 сараас дээш хэвлийн эхо; AFP-тэй харьцуулан(OR 0,63; 95% CI:0.40-0.98) судалж харин 6 сар тутам хийгдсэн AFP-ний шинжилгээг шинжилгээ хийлгээгүйтэй харьцуулан судлаагүй байна. Үүнээс гадна, оношлогдсоноос хойш 5 жилийн амьдрах чадварын хувь нь 6 сар тутам эрт

илрүүлэгийн шинжилгээний хяналт илрүүлэх шинжилгээ хийлгээгүй үед харьцуулсантай илүү сайн байсан (31.4% харьцуулахад 23.3% ; P утга 0.026). Гэсэн хэдий ч ЭЭӨ оношлогдсон нийт шинэ тохиолдолын тооны хувьд статистикийн хувьд утга байгаагүй ч гэсэн ач холбогдол бүхий эрт илрүүлэг хавдарын үе шат болоод хэмжээний хувьд (3см эсвэл 5 см-аас бага) ч эрт илрүүлэг 6 сар тутам хэт авиан болон AFP-ний шинжилгээ хийлгэх (OR 11.2, 95% CI: 6.73-18.72), эсвэл 6-аас дээш сар тутам хяналтын шинжилгээ хийх (OR 2.13, 95% CI: 1.42-3.18) мөн адил 6 сар тутам AFP-ийн дангаараа хяналт нь ямар ч хяналтгүйгээс нь үр дүнтэй байсан нь харагдсан. Ажиглалтын судалгаа нь мөн адил 6 сар тутам AFP-ийн хяналт нь ЭЭӨ-г мэс засал хийж болохуйц шатанд оношлоход үр дүнтэй ба цаашид амьдрах чадварын хувийг ямарч хяналтгүй байхтай харьцуулахад ихэсгэдэг нь харагдсан (15). Энэ эргэмж судалгаа хэвлэгдсэний дараа хэт авиан шинжилгээ, AFP (17)-ний шинжилгээ болон хэт авиан ЭЭӨ илрүүлэх шинжилгээг (18) ямар хяналтгүй байхтай тус тус харьцуулан судалсан 2 (17,18) ажиглалтын судалгаа хэвлэгдсэн. 2 судалгаа хоёулаа үндсэн эргэмж судалгааны дүгнэлттэй нийцэхүйцээр эрт илрүүлэгийн шинжилгээр ямар ч хяналтгүй байхтай харьцуулахад нийт амьдрах чадварын хувьд ач тустай гэдэгийг харуулсан. Эдийн засгийн үнэлгээ хийгдсэн 3 судалгааны 2-т нь 6 сар тутам AFP, ЭХО хийлгэх нь хамгийн хэмнэлттэй арга болохийг дурьджээ (12,13). 3 дахь судалгаа нь Аляскад хийгдсэн ба AFP ихэссэн хүмүүст л хэт авиан шинжилгээ хийж байхаар хязгаарлалт хийх нь 6 сар тутам дан хэт авиан шинжилгээ хийснээс хямд эдийн засгийн хэмнэлттэй байна гэж дүгнэжээ (11).

Элэгний эсийн өмөнгийн илрүүлэг шинжилгээг хэнд хийвэл зохистой вэ?

Элэгний эсийн өмөнг үүсгэж болох өвөрмөц эрсдэлт хүчин зүйлийн талаар хөндсөн нотолгоог *(Бүлэг 5: ямар тохиолдлыг эмчлэх вэ? Ямар тохиолдлыг эмчлэхгүй вэ? мөн хүснэгт 5.1-ийг үзнэ үү)* Тайваньд тун олон хүнийг хамарсан ХВВ-ийн REVEAL когорт судалгаанд (19-23), мөн эргэмж когорт судалгаа (29-31), ХВВ/ХДХВ-ийн давхар халдвартай өвчтөнүүдэд(32) мөн нэг системчилсэн тойм гаргасан (33). Эдгээр тууш когорт судалгаанууд нь элэгний цирроз байх, HBeAg эерэг ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ тогтмол өндөр ураг төрөлд элэгний эсийн өмөн тохиолдох, нас>=40 насанд (элэгний эмгэгийн хир хэмжээ мөн халдвартай удсан цаг хугацааг тусгаж болно) АлАТ хэмжээ >45 н/л мөн ХДХВ ба ХСВ-ийн давхар халдвартай байх нь элэгний эсийн өмөнг үүсгэх гол эрсдэлт хүчин болдгийг харуулсан. REVEAL когорт судалгаа насыг харьцуулж үзэхэд <40 насанд элэгний эсийн өмөн үүсгэх RR 3.6 (2,0-6,4), 40-49 насанд 5,1 (2,0-2,9), 50-59 насанд 8,3 (4,6-15,0), > 60 насанд, мөн HBeAg байх нь 4,3 (3,2-5,9) байжээ. (Бүлэг5: Хүснэгт 5.1 үзнэ үү) Түүнээс гадна элэгний цирроз байхаас үл хамаахан ХВВ-ДНХ-ийн суурь хэмжээ >10,000 сору/мл (2,000 он/мл) байх нь элэгний эсийн өмөн үүсэх тохиолдол тогтвортой бөгөөд шугаман графикаар нэмэгддэг. Мөн ураг төрөлд нь элэгний эсийн өмөнгийн тохиолдол байх нь эрсдэл 3 дахин өндөр байх бөгөөд мөн HBeAg эерэг хүмүүсийн дотор хамгийн их байсан. (HR= 45.52; 95% CI: 22.9–90.6) (хүснэгт 9.1) (22). Элэгний эсийн өмөнг үүсгэх эрсдлийг нэмэгдүүлдэг бусад холбогдох хүчин зүйлст үндэс угсаа (элэгний эсийн өмөнгийн эрсдэл Африк болон Ази гаралтай гэр бүлийн хүмүүст илүү халдварын үргэлжилсэн хугацаа төрлөгийн үед/нярай болон хүүхэд насанд авсан халдвар эрсдэл өндөр), мөн вирүсийн генотип, core-pro-motor-хувьсамж, диабет архи уудаг, тамхи татдаг байх нь элэгний эсийн өмөн үүсэхэд нөлөөлдөг бусад хүчин зүйлд орно.

Эрсдэлийг үнэлэх тооцоологч аргууд нь шинээр гарч ирж байгаа ба эдгээр нь хэрэглэхэд хялбар загварууд дээр үндэслэн хавдарын эрсэлийг таамагладаг. Тооцолох хувьсамжуудад нас, альбумины түвшин, HBeAg статус , билирубин болон АлАТ, ХВВ-ДНХ -ийн түвшин, цирооз байгаа эсэх ордог. Эдгээр загварууд нь Ази хүн амд суурилсан уртаашаа хийгдсэн кохорт судалгааны датанаас үүсэн гарч ирсэн бөгөөд Ази бус хүн амд хараахан батлагдаагүй байгаа юм. Баримтууд нь чанарын хувьд өндөр болон дунд зэрэг гэж үнэлэгддэг. (Гарсан үр дүнгийн үнэлгээний хязгаарлагдмал болон тодорхой бус байдалын улмаас.)Илүү хязгаарлагдмал дата нь ХВВ/ХДХВ-ын хавсарсан халдвартай хүмүүсийн хувьд байдаг ч CD4 эсийн тоо бага байх болон удаан хугацааны турш HIV-RNA түвшин илрэрч байх нь ЭЭӨ үүсэх эрсдэл илүү байдаг байна.

Хүснэгт 9.4. ЭЭӨ-ийн нийт тохиолдол ба ХВВ-ДНХ-ийн тоо, HBeAg –ны төлөв, ураг төрлийн түүх хоорондын хамаарал (22)

	Нийт тохиолдол (%)	Нарийвчлал HR (95%CI)
Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байхгүй	7.5	Лавлагаа
Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байгаа	15.8	2.46 (1.63–3.72)
Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байхгүй, ХВВ-ДНХ<10 000 copies/mL	2.5	Лавлагаа
HBeAg эерэг, Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байгаа	40	45.52 (22.86–90.63)
HBeAg эерэг, Удамшлын түүхгүй	19.1	13.91 (9.31–20.77)
HBeAg сөрөг, Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байгаа ХВВ-ДНХ>10 000 copies/mL	17.6	9.90 (4.52–21.37)
HBeAg сөрөг, Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байхгүй ХВВ-ДНХ>10 000 copies/mL	10.3	4.43 (3.02–6.50)
HBeAg сөрөг, Ураг төрөлд ЭЭӨ түүх байгаа ХВВ-ДНХ<10 000 copies/mL	5.4	NS

9.3.3. Зөвлөмжийн үндэслэл

Үр ашиг ба хор нөлөөний тэнцвэр

Эрт илрүүлэлт: Ерөнхийдөө RCT ба эдийн засгийн үнэлгээ нь хэт авиан шинжилгээ болон AFP хослолыг ойролцоогоор 6-н сарын зайтай харьцуулан хянаснаар ЭЭӨ-г эхний үе шатанд нь илрүүлэх ба боломжтой үр нөлөөтэй эмчилгээг эрт хийснээр ер нь амьдралыг сайжруулдаг. Удирдамж боловсруулах багийнхан АВХ өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийг эрт илрүүлэх нийт үр ашиг нь үзүүлж байгаа хор нөлөөнөөсөө илүү гэж үзсэн. ХВВ халдвар тархмал бага болон дунд орлоготой орнуудад ХВВ-ийн халдвартай хүмүүст ЭЭӨ үүсэх магадлал дунд болон ахимаг насанд ихэсдэг ба нас баралтаас шалтгаалан эрүүл мэндийн нөөц эх үүсвэр болон хөдөлмөрийн чадавхыг ЭЭӨ шавхдаг. ЭЭӨ ер нь шинж тэмдэг илэртэл чимээгүй байдаг (хэвийн хэмжээнээс том, өөрөөр хэлбэл>10 см) ба элэгний архаг үйл ажиллагааны алдагдалтай хүмүүс ба хавдрын шинж тэмдэг илэрхий илэрсэн үед ихэнхдээ хавдар хүнд шатандаа орсон байдагаас тавилан туйлын муу байдаг. ЭЭӨ байнгийн хяналт шинжилгээний нийлмэл ашиг тус нь өвчин даамжирахаас тогтмол хяналт тавьснаар цаашид цирроз үүсэхийг илрүүлэх ба вирусын эсрэг эмчилгээ авснаар ЭЭӨ үүсэх эсвэл элэгний дутагдалаас урьдчилан сэргийлэх боломж олгодог *(Бүлэг 9.1: Эмчилгээ эхлэхийн өмнө, эмчилгээний явцад, эмчилгээний дараах үеийн хүмүүсийн хяналт-шинжилгээ үзнэ үү)*. Гэсэн хэдий ч удирдамж боловсруулах багийнхан бага дунд орлоготой орнуудад (LCSMs) зөвхөн урьдчилан сэргийлэх арга замууд нь амьдралын чанарыг сайжруулахад сайн үр дүнтэй ч мөн түүнээс гадна жижиг хавдарыг хэрхэн эмчилэх талаар төлөвлөгөө боловсруулах хэрэгтэй . Жишээ нь туяа, этанол эмчилгээ, хими эмболизаци хийх гэх мэт. Түүнчлэн элэгний өвчний хүндрэлийн үед вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх талаар ч мөн яг адил. Одоогийн байдлаар эдгээр эмчилгээний нөөц бололцоо тун хязгаарлагдмал хүрэлцээтэй. Вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийлгэснээр ЭЭӨ (37) үүсэх эрсдлийг багасгаж, ЭЭӨ-ийн эмчилгээний дараах дахин үүсэлтийг бууруулах нь HCC хүнд ашигтай ба үхжилт үрэвсэл болон элэгний ээнэгшилтийг нь багасгаж эрсдэлийг бууруулдаг байна.

Эрт илрүүлэг шинжилгээний боломжит эдийн засгийн хохиролтой тал нь AFP-ийн хуурамч эерэг гарах болон хэт авиан шинжилгээнд хавдараас бусад жижиг элэгний хатуурлын үед илэрдэг хавдар руу шилжиргүй ч байж болдог регенератив зангилаан үүсгэвэрүүд илэрсэнээр шаардлагагүй зардал өндөртэй шинжилгээнд хамрагдаж урьдчилан сэргийлэлтэнд хамрагдалт үр дүн багатай болно. Мөн үүнээс гадна илрүүлэг шинжилгээ хоорондын зайны хувьд тохирсон байх хэрэгтэй. Хоорондын зай хэтэрхий урт бол энэ нь ялангуяа циррозтой хүмүүст ЭЭӨ-г илрүүлэхийг хойшлуулж болдог. Эсрэгээр нь ЭЭӨ-ийн хяналтын илүү олон удаа хийх юм бол оношлогоотой холбоотой нэгж зардал өсдөг.

Хэнийг илрүүлэх вэ? Урт хугацааны лонгитудинал судалгааны үр дүнгүүд нь ЭЭӨ-ийн удмын түүхтэй ба HBeAg эерэг циррозтой байх нь ЭЭӨ үүсэхэд хамгийн чухал эрсдэлт хүчин зүйл (ойролцоогоор 4 дахин эрсдэлтэй) болдогийг харуулсан. ЭЭӨ гэж оношлогдох үедээ тэдгээрийн ихэнх (80-90%) нь циррозтой байдаг бөгөөд тэдгээрийг Удирдамж боловсруулах баг нь зөвлөхдөө циррозтой, ЭЭӨ-ийн удамын түүхтэй, өндөр эсдэлтэй бүлэгүүдэд эрт илрүүлэгийг хийх хэрэгтэйг санал болгодог. 40-с дээш насны Ази хүмүүсийн дунд ЭЭӨ үүсэх эрсдэл ихэсдгийг Удирдамж боловсруулах багынхан хөндсөн хэдий ч ЭЭӨ-ийн эрт илрүүлэгийн шинжилгээг эхлэх хамгийн оновчтой насыг хараахан тогтоогүй бөгөөд зарим бүс нутгийг харьцуулахад Африк хүмүүсийг Азийнхантай ЭЭӨ үүсэх дундаж нас залуу байна гэж тогтоосон (IARC GLOBOCAN http://globocan.iarc.fr/ia/World/ atlas.html хаягаар орж үзнэ үү). Тиймээс эрт илрүүлэх эхлэх тодорхой ямар ч насны босгыг санал болгоогүй байна.

Нөөц боломжийг ашиглах ба хэрэгжүүлэлтийн бодлогууд

Хяналтыг сайжруулж, амьдралыг үр дүнтэй болгохын тулд жижиг ЭЭӨ-г эмчлэх аргатай байх ёстой. Энэ аргууд нь туяа, химиэмболизаци, тайралтыг мэргэжлийн түвшинд хийж чаддаг болох хэрэгтэй ба түүнчлэн ЭЭӨ-г тайрсаны дараа эсвэл хавдар дахин үүсэхээс сэргийлж элэгний өвчний менежмент, вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх юм. ЭЭӨ-ийн хяналтыг, вирүсийн эсрэг эмчилгээний үед дэх хяналтын өвчин даамжрах, эмчилгээ хариу үр дүнг хянах болон хоруу чанарыг тодорхойлох хяналт шинжилгээнд тусгаж оруулсан байх хэрэгтэй. Үүнээс гадна, жижиг ЭЭӨ-г хэт авиан шинжилгээгээр шинжлэхэд мэргэжлийн түвшний зөвлөгөө өгөх болон хэт авиан шинжилгээг хийж чадах мэргэжилтэн бэлтгэх хэрэгтэй байдаг.

Нэмэлт судалгаа шаарлагатай асуудлууд

- Африк Сахарын бүс нутгуудад урт хугацааны когорт судалгаагаар Африкийн хүн амын HCC-ын эрсдэл (нас гэх мэт) хүчин зүйл, босго шалгуурыг, өвчний өөрийн явц тавилан тодорхойлох.
- Ялангуяа Африк Сахарын бүс нутгуудад, янз бүрийн HCC хяналтын стратегийн хооронд шууд харьцуулалт хийх цаашидын санамсаргүй түүвэрлэлт хяналттай судалгааг (RCTs) зохион байгуулах.
- Бага болон дунд орлоготой орнуудад (LMICs) жижиг ЭЭӨ-г этанол тарих зэрэг бага үнэ өртөг бүхий эмчилгээний стратегид үнэлгээг хийх
- Жижиг ЭЭӨ-г тайрч авах, эсвэл туяа эмчилгээний дараах хавдаргүй амьдрахад НА эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэх.

10. ДЭМБ-ЫН ОДОО БАРИМТАЛЖ БАЙГАА УДИРДАМЖААС ОРСОН ЗӨВЛӨМЖҮҮД: СЭРГИЙЛЭЛТ

10.1. Нярай болон хөхүүл насны хүүхдийг В хепатитаас сэргийлэх вакцинжуулалт

Зөвлөмж

Нярай болон хөхүүл насанд хэрэгжиж байгаа зөвлөмж[1]

В хепатитаас сэргийлэх вакцины эхний тунг бүх хүүхдэд, тэднийг төрсөн даруй, 24 цагийн дотор хийхийг чухалчилахаас гадна цаашид хоёр болон гуравдах тунг товлолын дагуу хийвэл зохино.

[1]WHO. Hepatitis vaccines. Wkly Epdemiology Rec. 2009; 405-20

[1]Өвчин нутагшмал шинжтэй өндөр байгаа, ХВВ-ийн халдвар эхээс нярайд төрлөгийн явцад мөн бага насны хүүхдүүдийн дунд нэгээс нөгөөд зонхилон тархаж байгаа улс орнуудад хүүхдийг төрмөгц вакцины анхны тунг тарих нь маш чухал гэхдээ өвчний нутагшмал шинж нь дунд болон бага орнуудад архаг халдварын ихэнхи хувь нь аль эрт бага насандаа олсон байдаг.

В хепатитаас сэргийлэх анхан шатны вакцинжуулалт (ишлэл: В хепатитын вакцинжуулалтын талаар ДЭМБ-аас баримталж буй бодлого[2009]) (1)

В хепатитаас сэргийлэх анхдагч дархлаажуулалт нь гурван тунгаас тогтсон (төрөх үед нэг цэнт анхны тун, дараа нь нэг эсвэл олон цэнт вакцины хоёр тун) цуврал вакцинжуулалтаас тогтдог. Мөн дархлаажуулалтын үндэсний хөтөлбөрт орсон товлолын дагуу хөтөлбөржүүлэлттэй уялдан (төрөх үед нэг цэнт нэг тун, дараа нь нэг эсвэл олон цэнт дан эсвэл хосолсон вакцины 3 тун) дөрвөн тун байж болно. Ахлах насны хүүхдүүд болон насанд хүрэгчдэд тохирсон интервалтай гурван тунгийн цуврал хийдэг.
Өвчин нутагшмал өндөр байгаа улс оронд ХВВ зонхилон эхээс хүүхдэд төрлөгийн явцад мөн бага насны хүүхдийн дунд нэгээс нөгөөд тархдаг иймд төрөх үед эхний тунг амжиж тарьна гэдэг нь шийдвэрлэх их ач холбогдолтой асуудал. HBsAg эерэг мөн HBeAg ч эерэг эхчүүдийн эзлэх хувь өндөр байгаа нөхцөлд В хепатитаас сэргийлэх дархлаажуулалтын хамралтын хувь өндөр (90% хүртэл) байлаа ч гэсэн тэдгээр ээжээс төрсөн хүүхдүүд 4-8 долоо хоногтойдоо ХВВ-ээс сэргийлэх товлолийн анхны вакцинг тарихаас өмнө аль хэдийнээ архаг халдвартай болсон байдаг. Төрөх үеийн тунгийн дараа хоёр эсвэл гурван тун тарьж байж анхны цуврал дархлаажуулалт бүрэн дуусна. Ихэнхи тохиолдолд дараах хоёр сонголтын аль нэгийг авч хэрэгжүүлэх нь зүйтэй: (i) төрөх үед эхний (нэг цэнт) тунг тариад хоёр болон гуравдах (нэг цэнт эсвэл хосолсон вакцины) тунг сахуу-татран-хөхүүл ханиадны (DTP) гуравт вакцины эхний болон гуравдах тунтай нэгэн зэрэг хийх В хепатитын вакцины гурван тунт товлол; эсвэл (ii) төрөх үед нэг цэнт тунг тариад цаашид нэг цэнт болон хосолсон вакцины 3 тунг бага насны хүүхдэд хийгддэг бусад вакцины хамтаар дөрвөн тунг тарих арга юм. Дархлаажуулалтын өргөжүүлсэн хөтөлбөр/ дархлаажуулалтын үндэсний хөтөлбөрийн хүрээнд хосолсон вакцин (combination vaccine)–ыг өргөн хэрэглэдэг харин төрөх үед бол зөвхөн нэг цэнт (monovalent) вакциныг хэрэглэнэ.

Цонх 10.1 В хепатитаас сэргийлэх вакцины төрөх үеийн (24 цагийн дотор) тунгийн хэрэгжилтийг сайжруулах хөтөлбөрчилсөн арга (2,3)

1. Төрөх үед хийх вакцины тунгийн хамралтыг нэмэгдүүлэхийн тулд эмч ажилтануудын сургалтанд анхаарч, эмнэлэгт төрөх хүүхдийн тоог нэмэгдүүлэх хэрэгтэй
2. Хүүхдийг төрсөний дараа даруйхан, төрөх тасагт вакциныг тарих нөхцөл, боломжийг хангахын тулд амаржих газрууд болон дархлаажуулах алба хооронд ажлын уялдаа холбоог баталгаажуулах
3. Хүүхдийг хаана ч төрсөн бай хепатитын вакциныг тарих боломжоор хангахын тулд дархлаажуулалтын өргөжүүлсэн хөтөлбөр болоод гэртээ төрсөн нярайг хамруулахаар шинэчилэн өргөтгөх
4. В хепатитын вакцины дулаанд тогтвортой мөн хүйтэнд тэсвэртэй чанарыг нэмэгдүүлэх
5. Төрсөн даруй 24 цагиийн дотор В хепатитаас сэргийлэх тарилгыг хийх нь их чухал гэсэн ойлголт, мэдрэмжийг дээшлүүлэхэд чиглэсэн сургалт мөн эцэг эхчүүдэд зориулсан эрүүл мэндийн сургалтын үр нөлөөг дээшлүүлэх
6. В хепатитын вакциныг хүүхдийг дархлаажуулах бусад вакцинтай зэрэгцүүлж болохгүй иймээс төрөх үед хийх түүний тунг дангаар нь хийвэл зохино.
7. В хепатитаас сэргийлэх вакцины төрөх үеийн тунг 24 цагийн дотор хийсэн гүйцэтгэлийн үзүүлэлтийг дархлаажуулалтын бүх хөтөлбөрийн биелэлтийн шалгуур үзүүлэлт болговол зохино. Төрөх үеийн тунгийн гүйцэтгэлийн чанарыг сайжруулахын тулд хяналт үнэлгээ болон мэдээллийн тогтолцоо хүчтэй байх ёстой.

ХВВ-ийн халдвараас иммуноглобулин (HBIG)-аар сэргийлэх идэвхгүй дархлаажуулалт: Энэ бол халдварт өртсөний дараа өгч болох түр зуурын дархлаа юм. ХВВ-ийн вакцинтай давхарлан (HBIg) иммуноглобулины сэргийлэлт хийх нь зарим тохиолдолд илүү хэрэгтэй ч байж болох юм. Тухайлбал HBsAg эерэг, ялангуяа HBe Ag мөн эерэг эхээс төрсөн нярайд. Мөн HBs Ag эерэг гэхдээ HBeAg сөрөг эхээс гүйцэд төрсөн нярайг төрлөгийн явцад түүнийг халдвар авахаас хамгаалахын тулд В хепатитаас сэргийлэх вакцинг яаралтай (24 цагийн дотор) хийснээр хүрэх боломжтой HB Ig-ийг нэмж тарьснаар илүү үр дүнд хүрэхгүй ч байж болох юм.

В хепатитаас сэргийлэн нөхөн вакцинжуулах стратеги (Ишлэл. В хепатитын вакцинжуулалтын талаар ДЭМБ-аас баримталж буй бодлого [2009]) (1)

Өвчин дунд болон бага нутагшмал байгаа улс орнуудад, цочмог болон архаг халдварын гол хор уршиг нь насанд хүрэгчид, залуучууд мөн ахлах насны хүүхдүүдэд тохиолдож болох бөгөөд тэдний ихэнх нь магадгүй нийт хүүхдийг вакцинжуулж эхлэхээс өмнө төрсөн байж болох юм. Эдгээр улс оронд хүүхдэд дархлаажуулалтын өргөтгөсөн хөтөлбөрийг хэрэгжүүлж чадвал хүн амыг хамарсан суурь дархлаа буй болж аажимдаа бүх насны бүлгийн хүн амын дунд халдвар дамжихаас сэргийлж чадах болно. Гэхдээ л цочмог В хепатитын тохиолдолыг илүү түргэн бууруулах мөн дархлаатай хүн амын бүлгийг хурдтай нэмэгдүүлэхийн тулд ахимаг насны хүн амын дундах дархлаагүй хүн амыг богино хугацаанд нөхөн вакцинжуулах стратеги ч шаардлагатай байж болох юм. Цочмог В хепатитын тандалтын тогтолцоо мөн архаг В хепатитын HBsAg –ны ийлдэс судлалын тархалтын үзүүлэлт нь халдвар авах эрсдэл өндөртэй бүлгийг (эмч ажилтанууд, ХВВ-ийн тархалт өндөртөй улс оронд жуулчилдаг хүмүүс, мансууруулах бодис тариулагчид, эрчүүдтэй бэлгийн хавьталд ордог эрчүүд, бэлгийн олон хавьтагчтай хүмүүс) тодорхойлоход тус болно.

10.2. Вирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэн ХВВ-ийн халдвар эхээс хүүхдэд дамжихаас сэргийлэх нь

Мөн бүлэг 5: Ямар тохиолдолыг эмчлэх вэ, ямар тохиолдолыг эмчлэхгүй вэ; Бүлэг 6: Вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ; Бүлэг 11: Жирэмсэн эмэгтэйчүүд болон тусгай бүлэг хүн амын менежментийн бодлого гэсэн бүлгүүдийг мөн үзнэ үү

Вирүсийн эсрэг эмчилгээ

- ХВВ-ийн дан халдвартай жирэмсэн эмэгтэйд хийх эмчилгээний заалт нь бусад насанд хүрэгчдийн нэг адил тенофовиритийг[b] зөвлөж болно. Эхээс хүүхдэд ХВВ дамжихаас сэргийлэхээр вирүсийн эсрэг эмчилгээ хэрэглэх тухай зөвлөмж гараагүй байгаа.

ХДХВ-ийн халдвартай жирэмсэн болон хөхүүл эхчүүдэд зориулсан зөвлөмж[2]

- ХДХВ-ийн халдвартай жирэмсэн болон хөхүүл эхчүүдэд (жирмэсний эхний 3 сард байгаа эх мөн төрөх насны эмэгтэйчүүд) ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний эхний эгнээний эмчилгээ болох тенофовир+ламивудин (эсвэл эмтрицитабин)+эфавирен цийн хослол нэг шахмалыг өдөрт нэг удаа уулгаж байвал зохино. Энэ зөвлөмжинд эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэх ретровирүсийн эсрэг болон В хепатитын эсрэг удаан хугацааны эмчилгээ хоёуланг нь хавсарсан байгаа юм. (Зөвлөмж бол чанга, нотолгооны чанар сулаас дунд зэрэг юм)

[2]ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх мөн ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг хэрэглэх нэгдсэн удирдамж: Нийгмийн эрүүл мэндийн ажилтануудад зориулсан зөвлөмж. Женев.Швейцарь. ДЭМБ; 2013. Энэхүү зөвлөмж нь 2015 онд шинэчлэгдэнэ байх.

Бүлэг 5: ямар тохиолдолыг эмчилэх вэ ямар тохиолдолыг эмчилэхгүй вэ
Бүлэг 6: Архаг В хепатитын вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ гэсэн бүлгүүдийг үзээрэй

10.2.1. Үндэслэл

Халдвар нутагшмал шинж өндөр байгаа бүс нутагт, ХВВ-ийн халдвар нь төрлөгийн явцад эхийн цус болон шингэнд холилдсоны улмаас эхээс хүүхдэд эсвэл бага насны хүүхдийн дунд нэгээс нөгөөд зонхилон дамждаг (5). Халдвар нутагшмал шинж бага байгаа бүс нутагт, ХВВ төрлөгийн явцад болон бага насны хүүхдийн дунд дамжих нь архаг халдварын шалтгааны гуравны нэгээс

илүү хувийг л эзэлдэг (6). Бага насанд халдвар өвчин архагших (насан турш) өндөр эрсдэл болдог (7). Ийм учраас ХВВ эхээс хүүхдэд дамжихаас сэргийлэх илүү үр дүнтэй арга замыг таньж мэдэх, түүнийг ашиглах нь тун чухал байгаа юм. Эдүгээ төрлөгийн үед эхээс хүүхдэд мөн нэгээс нөгөөд дамжихаас сэргийлэх практик зөвлөмжүүд нь ХВВ-ээс сэргийлэх вакцин тарих мөн зарим улс оронд В хепатитын иммуноглобулинг зэрэгцүүлэн тарихад итгэж найддаг гэсэн ч улс орон болгонд сэргийлэх тарилгын үр дүн мөн илрүүлэг шинжилгээний үзүүлэлт ч харилцан адилгүй байна (8) *(Бүлэг 10.1 Нярай болон хөхүүл насны хүүхдийг вакцинжуулах гэсэн бүлгийг үзнэ үү).* В хепатитаас сэргийлэх вакцинжуулалт нь аюулгүй бөгөөд үр дүн сайтай, халдвар дамжихаас 80-95% сэргийлэх боломжтой юм (9,10). Эхээс хэвлийд байгаа урагт ХВВ-ийн халдвар дамжих нь харьцангуй ховор бөгөөд их том шалтгаан болохгүй, гэхдээ ихэсийн хориг гэмтэж шүүрэл ихсэх мөн хугацаанаасаа өмнө төрөхөөр өвдөх зэрэгт халдвар дамжиж болох юм (11). ХВВ-ээс сэргийлэх вакцин ба/мөн HBIG сэргийлэлт хийсэн ч ХВВ-т халдвартай төрсөн хүүхдийн хувийг HBsAg эерэг төрсөн эхийн тоонд харьцуулж бодно. ХВВ-ээс сэргийлэх вакцин болон HBIG сэргийлэлтийг үл харгалзан халдвар дамжих эрсдэлийн нөлөө янз бүр байдаг, гэхдээ л эхийн цусандах ХВВ-ийн вирем (вирүсийн ачаалал)-ийн түвшингээс хамаардаг. Чухам HBeAg эерэг эмэгтэйчүүдэд ажиглагддаг ХВВ-ДНХ-ийн хэмжээ маш өндөр байгаа эхэд HB Ig болон вакцин сэргийлэлт хийсэн ч гэсэн халдвар дамжих эрсдэл 10% ба түүнээс их байж болох юм (11-14).
ХДХВ-ийн халдвартай жирэмсэн эмэгтэйд жирэмсэний хугацаанд ретровирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэж чадвал эхээс хүүхдэд жирэмсэн үед, төрлөгийн явцад мөн хөхүүл үед ХДХВ-ийн халдвар дамжих эрсдэлийг бодитойгоор 1-2% хүртэл бууруулж чадна(15). ДЭМБ-аас зөвлөмж болгосон тенофовир агуулсан эмчилгээний горимууд нь ХВВ-т халдварын эсрэг мөн өндөр үр дүнтэй юм. Жирэмсэний сүүлийн гурван сард NA эмчилгээ хийсэн цөөн бүлэг судалгаанд нярайг төрмөгц вакцины хамт иммуноглобулин (HBIG) нэмж тарихад ХВВ-т халдвар хүүхдэд дамжих эрсдэлийг мөн бууруулдаг гэсэн мэдээлэл хуримтлагдаж байна. Энэ нь виремийн түвшин өндөр байгаа эхээс төрсөн нярайд төрөх үеийн вакцинжуулалтын эхлэл (HBIG –ны хамт эсвэл дангаар нь) тунг хийхэд, ялангуяа нярайд хийх вакцинжуулалтын товлол доголдож буй тохиолдолд тустай байж болох юм. Гэхдээ виремийн түвшин өндөр байгаа жирэмсэнд ламивудин, тэлбивудин мөн тенофовирээр эмчилэх хянахыг дэмжиж байгаа ялангуяа Азийн зарим орнуудад жирэмсэний сүүл гурван сард эхэд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийхийн үр нөлөө, ач тус нь тодорхойгүй байна. Ийм эмчилгээ нь хүүхдэд халдвар дамжих эрсдэлийг багасгах үүднээс тодорхой үе хугацаатай байвал зохимжтой. Хэрэв уг эмэгтэйд түүний эмнэлзүйн байдлыг үндэслэн эмчилгээ шаардлагатай байгаа бол жирэмсэний хугацаанд үргэлжлүүлэн хийж болох. Ламивудин бол ХДХВ мөн ХВВ-ийн эсрэг идэвхтэй эмүүдийн дотроос хамгийн өргөн судлагдсан эм бөгөөд; ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний горимын нэг хэсэг болгон тенофовир хэрэглэсэн эмэгтэйчүүдийн талаар нэлээдгүй мэдээлэл байгаа.

10.2.2. Баримтуудын эмхэтгэл

Асуудал: Нотолгоонуудыг ийнхүү нарийвчлан авч үзэхийн (Web appendix2: SR10 үзнэ үү) ач холбогдол бол жирэмсэний гуравдах 3 сар (үр хөврөлийн 27-40 дэх долоо хоног)-ын хугацаанд ХВВ-ийн эхээс урагт дамжих халдварыг бууруулах мөн хамгийн үр дүнтэй эмчилгээг (тенофовир, ламивудин, тэлбивудин, эмтрицитабинг тенофовиртэй/ тенофовирийг эмтрицитабин, энтекавир, адефовиртэй) хооронд нь, туршилтын бүлэгтэй эсвэл үл оролцогч (төрөх үеийн вакцин хийгдсэн болон хийгдээгүй) бүлэгтэй харьцуулан тогтоох зорилгоор хийгдсэн вирүсийн эсрэг эмчилгээний эмнэлзүйн болон эдийн засгийн үр ашгийн нотолгоог дүгнэх явдал байлаа. Сая төрсөн нярай болон хөхүүл насны хүүхдүүдэд HBsAg–, HBeAg ийлдсэнд эерэг илэрсэн (0-9 сар, 9-15 сар) хувь; ХВВ-ДНХ эерэг тохиолдол; төрмөл гажиг; гаж (эхэд мөн нярайд) нөлөө; вирүсийн эсрэг эмчилгээнд тэсвэржилт үүссэн тохиолдол; эдийн засгийн ач холбогдолыг гол шалгуур үзүүлэлт болгосон. Судалгааны нийт 35 ажил (12, 16-54) бүртгэгдсэн. Тэдний 12 рандом хяналтат судалгаа, 19 ажиглалтын судалгаа, мөн хоёр хэвлэлийн тойм (53, 54); телбивудин эсвэл ламивудинг эмчилгээ хийгээгүй бүлэгтэй харьцуулан, эдийн засгийн үнэлгээг нэмж хийсэн дөрвөн (47-50) судалгаа хийгдсэн байв. ХДХВ-ийн ко халдвартай хүмүүст жич хийгдсэн судалгааны ажил байсангүй. Судалгааны ажлын олонхи нь хүүхдэд В хепатитын вакцин болон HB Ig-г хийхэд чиглэжээ.

Бүхэлд нь авч үзвэл, жирэмсний гуравдах 3 сард ээж нарыг телбивудин эсвэл ламивудинаар эмчилбэл, эмчилгээ хийгээгүй болон хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад эхээс хүүхдэд ХВВ дамжих явдлыг бууруулан, эмнэлзүйн болоод өртөг зардалын хувьд үр ашигтай болохыг тогтоосон байна. Гэхдээ, нярайд ХВВ-ДНХ эерэг илрэх ганцхан үзүүлэлтийг (эхээс хүүхдэд халдвар дамжсан эсэхийг үнэлэхэд HBsAg эерэг байхыг бодоход итгэл багатай шалгуур) ламивудин эмчилгээний

рандом хяналтат судалгааны анализийг үндэслэсэн зөвлөмжийн GRADE чанарын оноо нь дээрх дүгнэлтэнд хүрэх хүчтэй үндэслэл болж, ямар нэгэн оролцоо болон эмчилгээгүй хяналтын бүлгийг бодоход ламивудин эмчилгээний нааштай тал нь мэдэгдэхүйц статистикийн ач холбогдолтой болж харагдсан байна (OR 0.25, 95% CI: 0.16-0.37). Рандом хяналтгүй судалгаануудын дүгнэлт ч мөн дээрх судалгааны үр дүнг давтаж, дунд оноо (GRADE)-той зөвлөмж гарах үндэслэл болсон байна (OR 0.03, 95% CI: 0.00-0.46). Эмчилгээ хийгээгүй хяналтын мөн ажиглалтын бүлэггүй, рандом хяналтын биш тэлбивудины эмчилгээний судалгааны долоон ажил хийгдсэн бөгөөд тэдгээрийн үр дүн ч гэсэн статистикийн хувьд дээрх ажлуудтай ойролцоо гарчээ. Ламивудин болон тэлбивудин эмчилгээний ач холбогдол нь статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц ялгаатай, гэхдээ GRADE оноо бага бусад үр дүн: нярайд ДНХ эерэг, нярай болон хөхүүл үед HBsAg эерэг байх үзүүлэлт байна. Энэ шүүмжээс хойш, хийгдсэн томоохон судалгаа нь HBsAg эерэг эхчүүдийг ламивудин эсвэл тэлбивудинаар эмчлэхэд төрсөн нярайд ХВВ-ын дамжих буюу HBsAg эерэг байх үзүүлэлт нь 52 дах долоо хоногтой хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад буурсан үр дүн гарчээ (2.2% (95% CI: 0.6-0.8% vs 7.6% (95 % CI: 4.9-10.3%).

Зардлын үр ашиг: Эдийн засгийн нийт 4 үнэлгээ (АНУ-ын 3, Тайваны -1) нь вирүсийн эсрэг ламивудин эмчилгээ, HBIG болон вирүсийн эсрэг өөр 2 эмчилгээг үнэлсэн. Эдгээр судалгаанууд нь эх болон нярай хоёуланг халдвараас хамгаалах оролдлого нь зөвхөн нярайг В хепатитын эхээс урагт халдвар дамжихаас сэргийлэх зардлаас их бөгөөд үр ашиггүй болохыг тогтоожээ.

Жирэмсний аюулгүй байдал: Вирүсийн эсрэг эмчилгээний аюулгүй байдлын тухай анхаарал татсан асуудлууд нь, тенофовирийн нөлөө болоод, төрлөгийн хүндрэл юм. Нэг л судалгааны тойм нь жирэмслэлтийн үед дэх тенофовир эмчилгээ нь үр хөврөлд хоруу нөлөөтэй эсэхийг судалжээ(56). Жирэмсэнд ретровирүсийн эсрэг эмчилгээ хэрэглэсэн бүртгэлээс үзвэл эхний 3 сард өгсөн тенофовирээр эмчилэгдсэн 1612 төрөлтөөс 2.4%-д нь төрөлхийн гажиг илэрсэн ба энэ нь АНУ-дахь нийт үзүүлэлтийн дундажтай адил байна (57). Цөөн тооны судалгаа тенофовирээр эмчилсэн болон эмчилээгүй эхээс төрсөн нярайд үр хөврөлийн өсөлтөнд ямар нэгэн ялгаатай нөлөөгүй болохыг мэдээлжээ(58,59). Тенофовир нь хөхний сүүнд шингэх чанар султай учир хөхүүл нярайд хортой нөлөө бага юм.

10.2.3. Дүгнэлт хийх үндэслэлүүд

Үр нөлөө ба хор хөнөөлийн тэнцэл

Удирдамж боловсруулах баг ДЭМБ-ын мэргэжилтнүүдийн стратегийн зөвлөх бүлэг (SAGE)-ээс зөвлөмжинд нийцүүлэн эхээс хүүхдэд дамжих ХВВ-ын халдвараас сэргийлэх хамгийн чухал бодлого нь төрсний дараа аль болох хурдан, 24 цагийн дотор, В хепатитаас хамгаалах вакцины анхны тунг хийх хэрэгтэй гэсэн(1). В хепатитаас сэргийлэх вакцин жуулалт нь аюул багатай, үр нөлөө сайтай, халдвар дамжилтаас 80-95% хамгаалах чадамжтай. Жирэмсэн үеийн халдвар дамжихаас сэргийлэх үндэсний бодлогод: төрөх үед хийх В хепатитын вакцинаар хангах, төрсөн эх болон нярайг вакцинд хамруулах ажлыг чадварлаг эмч ажилтануудаар удирдуулан сайтар зохион байгуулах, мөн гэрт төрсөн хүүхдүүдэд зориулсан вакцинжуулалтанд хамруулах шинэлэг аргыг хэрэглэх зэрэг бодлогуудыг тусгаж нь зүйтэй (нүд 10.1 мөн үзээрэй). Мөн түүнчлэн, бүх улс орон бусад вакцинтай хослоогүй ХВВ-ийн вакцинг тарихаар төрөх үеийн вакцины стратегтээ оруулах нь чухал. HBsAg эерэг, ялангуяа HBeAg эерэг эхээс төрсөн нярайд ХВВ-ээс сэргийлэх вакцины хамт ХВВ- иммуноглобулинг хийх нь илүү үр дүнтэй байж болох юм. Гэхдээ ихэнх нөхцөлд иммуноглобулины ханган нийлүүлэлт, аюулгүй байдал, үнэ зэргээс шалтгаалан бэрхшээлтэй байж болох юм.

Удирдамжийг боловсруулах баг нь ХВВ ДНХ-ийн ачаалал өндөр байгаа тохиолдолд нярайд ХВВ вакцин болон HBIG-ыг сэргийлэлт хийсэн ч гэсэн зарим тохиолдолд В хепатитын халдвартай төрдөг болохыг олж мэдсэн бөгөөд вирүсийн эсрэг одоогийн эмчилгээний нааштай болохыг илтгэсэн үр дүнд нотлох үндэслэл хэрэгтэй.
Удирдамжийг боловсруулах баг нь ач холбогдол багатай, нотолгооны чанар сул, мөн одоо үргэлжилж байгаа 2015-2016 онд үр дүн нь гарах эмнэлзүйн 3 туршилт, жирэмсний үе дэх вирүсийн эсрэг эмчилгээний хор нөлөөг үнэлсэн хязгаарлагдмал судалгаа болон жирэмсний үе дэх вирүсийн эсрэг эмчилгээний тухай өргөжүүлэх хөтөлбөрийн бодлогыг хэрэгжүүлэх зөвшилцөлд хүрээгүй, нэн хязгаарлагдмал нөхцөлд ХВВ-ийн ачааллыг шинжлэх аргуудын талаар

ёс төдий хэлбэрдсэн зөвлөмжийг гаргаагүй. Ер нь, вирүсийн эсрэг олон эмийг харьцуулсан судалгаа цөөн бөгөөд ламивудин, тэлбивудин мөн тенофовир зэрэг зөвхөн 3 эм л нэлээд сайтар судлагдсан байна. Жирэмсний гуравдах 3 сард ламивудин эсвэл тэлбивудинаар эхийг эмчилэх нь туршилтын болон ажиглалтын бүлэгтэй харьцуулахад В хепатитын эхээс урагт дамжих халдварыг бууруулах, эмнэлзүйн үр дүнтэй, зардлын хувьд ашигтай мөн В хепатитын вакцин болон HBIG-ыг шинэ төрсөн нярайд хийхэд тус нэмэртэй болох нь тойм судалгаанаас харагдсан. Харин, ламивудины тухайд зөвхөн нэг л судалгаанд нярайд ХВВ ДНХ эерэг байх зөвлөмжийн чанарын оноо (GRADE) өндөр, тэлбивудин бүх судалгаанд харьцангуй үр дүнтэй байсан ч ламивудинаас чанар сул мэт үнэлэгджээ.
Мөн түүнчлэн, тенофовир бол вирүсийн эсрэг үйлдэл давуу сайн, вирүс тэсвэржихийг хориглох чадвар өндөр боловч ажиглалтын ганц судалгаанд үр дүнгийн үзүүлэлт болон жирэмсэн үед хэрэглэхэд аюулгүй байдлын (үр хөврөлд үзүүлэх нөлөө бага) нотолгоо мөн зөвлөмжийн оноо нь маш сул үнэлэгдсэн байна. Одоо хийгдэж байгаа судалгааны дэвшилтэт ажлуудын үр дүнг 2015 онд мэдээлнэ байхаа.

Жирэмсэн үед вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийхэд учирч болзошгүй зарим хор хөнөөлийг бүрэн дүүрэн судлах хэрэгтэй. Тухайлбал, ялангуяа эмчилгээний явцад вирүсийн ачаалал хангалттай бага түвшинд хүртэл буурахгүй байгаа, ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал өндөр байгаа эхэд ламивудин, тэлбивудин мөн адефовир зэрэг вирүсийн эсрэг хүч султай эмүүдийг хэрэглэхэд эмэнд тэсвэртэй ХДХВ мөн ХВВ үүсэх эрсдэл, хүүхдэд үзүүлэх хортой нөлөө зэргийг судлах шаардлагатай юм. HBsAg-ыг хөхний сүүнд илрүүлж болно. ХВВ-ийн халдварын түвшин нь хөхүүл болон тэжээвэр(60) нярайн хувьд ялгаагүй байсан бөгөөд ХВВ эерэг эхчүүд хүүхдээ хөхүүлэхэд ямар нэг хориглох заалт байхгүй. Гэхдээ хөхүүл нярайд үзүүлэх NA- эмүүдийн нөлөөний тухай (61,62) мэдээлэл тун бага байна. Мөн вирүсийн эсрэг эмчилгээг зогсооход төрсний дараа эхийн өвчин хурцдах мөн хүндрэх эрсдэлүүд байгаа. Элэгний үйл ажиллагаа сайн байгаа, жирэмсэн залуухан эхчүүдэд цирроз тохиолдох нь цөөн боловч жирэмсний явцад болон төрсний дараа ийлдсэнд АЛАТ-ын хэмжээ бага зэрэг ихсэхэд л өвчин сэдрэх эрсдэл болно. Нас барах тохиолдол азаар цөөхөн юм (63,64).
Зөвлөмжийг боловсруулах багаас Архаг В хепатиттай эхчүүдэд жирэмсэн үед эмчилгээ хийх зарчмын заалт гаргах нь чухал (Бүлэг 5: Архаг В хепатитын ямар тохиолдолыг эмчилэх вэ ямар тохиолдолыг эмчилэхгүй вэ гэсэн бүлгийг үзнэ үү) гэж дүгнэсэн байна. Хэрэв эмчилгээ хийлгэх явцдаа жирэмсэлсэн эмэгтэйчүүдэд бол эмчилгээг нь зогсоох шаардлагагүй байж ч болох юм.

Нэмэлт судалгаа шаардлагатай асуудлууд

- Эхээс хүүхдэд ХВВ халдвар дамжихыг бууруулахын тулд HBIg-тэй хавсарсан вирүсийн эсрэг өөр олон эмийн үр дүнг судлах, вирүсийн эсрэг эмчилгээний тухайд ХВВ ДНХ-ийн илүү оновчтой хэмжээ хязгаарыг тогтоох рандом хяналтат, шууд, гардсан, чанарын өндөр түвшинд удирдан явуулах хэрэгтэй байна.
- Төрсөний дараа вирүсийн эсрэг эмчилгээний үргэлжилэх зохистой хугацааг (4-12 долоо хоног) тогтоосон хэдий ч түүний дараа эхэд гарч болзошгүй хүндрэл, сэдрэлийн эрсдэлийг тодорхойлох
- Жирэмсэн мөн хөхүүл үед олон өөр NA эмчилгээний аюулгүй байдлыг нэмэлт тандалтат хөтөлбөрийн дагуу, ялангуяа дунд болон бага орлоготой орнуудын хүрээнд судлан тогтоох

10.3. АВХ-тай хүмүүст өвчин даамжирахыг багасгахад чиглэсэн арга хэмжээ ба В хепатитын халдвар дамжихаас сэргийлэх

Цонх 10.2 Архаг В хепатиттай хүмүүст өвчний даамжиралыг багасгахад чиглэсэн арга хэмжээ ба В Хепатитын халдвар дамжихаас сэргийлэх

Бүлэг 5, Нүд 5.1: АВХ-тай хүмүүст эмчилгээ эхлэхийн өмнө эхний үнэлгээг хийхэд анхаарах чухал санамжууд гэсэн бүлгийг үзээрэй.
АВХ-тай хүн бол түүний өвчний явцыг гүнзгийрүүлж болзошгүй ямарваа нэг нэмэлт хүч нөлөө (архи г.м.), халдвар цааш дамжиж болох эрсдэл зам мөр байгаа эсэх мөн удаан хугацаанд хяналтанд ирж байх шаардлагатай болох тухай зөвлөгөө авсан байвал зохино.

1. ХВВ-ын халдвар дамжихыг багасгах энгийн аргууд

Тухайн хүнд HBsAg эерэг байгаа бол: хэрэв хамтрагчид нь ХВВ-ийн дархлаа огт байхгүй мөн вакцинд хамрагдаагүй бол бэлгэвч тогтмол хэрэглэж занших; сахлын хутга, сойз, биеийн арчилгааны бусад зүйлсийг хамт/дамжуулж хэрэглэхгүй байх; цус, эрхтэн, бэлгийн эсний донор болохгүй байх; ил шарх үүсэх болон цус гарах үед халдвар дамжихаас сэргийлэх нийтлэг стандарт арга хэмжээг авах хэрэгтэй.

2. Гэр бүлийн гишүүд мөн бэлгийн хамтрагчийг (ХВВ)-ийн эсрэг вакцинжуулах (ишлэл: В хепатитын вакцинжуулалтын талаар ДЭМБ-аас баримталж буй бодлого [2009]) (1)

АВХ-тай хүмүүсийн гэр бүлийн гишүүд болон бэлгийн хамтрагчид нь ХВВ-ийн халдвар авах эрсдэл өндөр байх бөгөөд хэрвээ HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc сөрөг бол дархлаажуулалтанд хамрагдах нь зүйтэй. Тунгийн товлол нь вакцины төрөл, хүний нас, яаралтай дархлаажуулах шаардлагатай эсэх мөн ХВВ-ийн вакцинжуулалтын үр дүнгээс хамаарна. Мөн А болон В-хепатитын хосолсон вакциныг хийж болно. Насанд хүрсэн эрүүл хүнд ойролцоогоор 10% нь анхны дархлаажуулалтын явцад anti-HBs (≥10mIU/mL)-д хариу урвал өгдөггүй, вакцинжуулалтын дараа anti-HBs-ийг шалгах зөвлөмж нь ямар нэгэн удирдамжид ороогүй. Гэхдээ зарим бүлэгт, тухайлбал эрүүл мэндийн ажилчид, HBsAg эерэг хүмүүсийн бэлгийн хамтрагчдад дархлаажуулалтын дараа anti-HBs-ийг шалгах нь зүйтэй бөгөөд үр дүн өгөхгүй байгаа хүмүүс давтан 3 тунгийн (1 сарын зайтай) вакцин жуулалтанд хамрагдах хэрэгтэй. Ингэхэд тэдгээр хүмүүсийн 44-100%-д нь хамгаалах эсрэгбиеийн хэмжээг нэмэгдүүлдэг. Давтан вакцинжуулалтын дараа 1-2 сарын хугацаанд HBs эсрэгбие үүсээгүй бол вакцины тунг 2 дахин нэмэгдүүлж дахин дархлаа жуулалт (0, 1 ба 2 сарын 6 сарын бэхжүүлэгч тунг) хийх хэрэгтэй.

3. Архины хэрэглээг татаж, өвчний даамжиралыг багасгах

Архийг хэтрүүлэн хэрэглэх (өдөрт: эмэгтэй >20гр, эрэгтэйд >30гр) нь ХВВ мөн ХСВ-ийн шалтгаант циррозын явцыг хурдасгадаг. 2014 онд ДЭМБ-аас гаргасан С-хепатиттай хүмүүсийн оношилогоо, сувилгаа, эмчилгээнд зориулсан удирдамжид, ХСВ-ийн халдвартай бүх хүний архины хэрэглээг үнэлэх нь зүйтэй гэж тусгасан ба дундаас дээш архины хэрэглээтэй хүмүүст архины хэрэглээгээ багасгахыг сануулсан. Энэхүү тойм нь С хепатиттай хүмүүсийн дунд мөн АВХ-ын судалгаан дээр үндэслэсэн. Тиймээс АВХ-тай хүмүүст мөн ойролцоо хандлага хэрэгжүүлж болох юм.
ДЭМБ-ын (Архи, Тамхи, бодисын донг шалгах сорил) багцыг архины хэрэглээг шалгах сорилийг загвар болгон хэрэглээг бууруулахад тохиромжтой гэж үзэж байгаа бөгөөд учир нь энэ нь баталгаатай, стандарт чиг хандлагатай, мөн эрүүл мэндийн анхан шатны тусламж үйлчилгээний түвшинд (66) хүрэхээр зорьжээ. Түүнд архи болон бусад бодисын хэрэглээний түвшинг шалгах аргууд мөн өгөх зөвлөмж түүнийг хэрэгжүүлэх зааврыг оруулсан.

10.4. Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд хепатитын В мөн С вирүст халдвар дамжихаас сэргийлэх

[ишлэл:ДЭМБ-ын удирдамж(67-69)]

Хүснэгт 10.1. Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд ХВВ-ийн халдвараас сэргийлэх ДЭМБ-ын зөвлөмж (a)

Зөвлөмж

- Гарын ариун цэвэр: Гар угаах,бээлий өмсөх, мэс засалч гараа ариутгах
- Хог хаягдал, хурц зүйлсийг зөв зайлуулах, гараа хамгаалах
- Багаж хэрэглэлийг аюулгүйгээр цэвэрлэх
- Донорын цусыгшинжлэх
- Аюулгүй цусны хүртээмжийг сайжруулах
- Эрүүл мэндийн ажилтануудыг сургах

(a) Арьс (хазуулах) мөн салст/бэлгийн зам, зүүнд хатгуулах зэргээр ХВВ-ийн халдварын эрсдэлд өртсөний дараа хийх сэргийлэх арга хэмжээний нийтлэг удирдамж

* Арьс гэмтвээс савантай усаар угаана, салст гэмтвээс усаар шүршинэ
* Уг хүнд HBsAg, ХДХВ мөн анти-ХСВ шинжилбэл зохино
* Эрсдэлд өртсөн хүнд HBsAg, anti-HBs, мөн anti-HBc шинжилбэл зохино мөн халдварт өртсөн бол дархлаатай эсэхийг тогтооно
* Хэрэв цаад хүн HBsAg эерэг эсвэл халдваргүй эсэх нь тодорхой бус, эрсдэлд өртсөн хүн дархлаагүй бол ХВВ-ийн иммуноглобулинг (0.06ml/kg буюу 500 IU) булчинд тарьж, идэвхтэй вакцинжуулалтыг (0,1 мөн 2 сарын зайтай) хийнэ. HB Ig болон В хепатитын вакцинг өөр өөр цэгт тарьвал зохино. Хавьтал бологч нь HBeAg эерэг эсвэл ХВВ ДНХ-ийн ачаалал өндөр мөн энэ мэдээлэл тодорхойгүй бол HB Ig-ыг 1сарын дараа давтан хийнэ. Эрсдэлд өртсөн хүн маань ХВВ –ийн вакцинд мэдрэг бус/үр дүнгүй байгаа бол HB Ig –ыг 1 сарын зайтайгаар 2 тунг тарих хэрэгтэй.

*Вакцинжуулсанаас хойш 1-2 сарын дараа (анти-HBs) эсрэг биеийн таньцийг хэмжвэл зохино.

Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчин дахь тарилгын аюулгүй байдал

Ялангуяа дунд болон бага орлоготой улс орнууд, цаашилбал дэлхий дахинд тарилга гэдэг бол олон янзаар машид их дэлгэрсэн эцэс сүүлдээ өвчтөнүүд, эмч эмнэлгийн ажилтануудын дунд ер нь бүх л улс нийгэмд цусаар дамжигч вирүс тархах томоохон орон зайг бүрдүүлдэг, аюултай, зайлсхийж болмоор үзэгдэл юм. Чухам энэ аюултай үйл ажиллагаа гэдэгт тогтоосон хязгаар гэж үгүй, эрсдэл тун өндөр мөн ихэд дэлгэрсэн үзэгдэл багтдаг. Тухайлбал:

1.Тарилгын хэрэглэлийг нэгээс олон хүнд дахин ашиглах мөн олон тун бүхий тарианы лонх уруу ахин дахин хатгаж соруулах, тариурын бортого мөн тариурыг бүхэлд нь хэрэглэх зэрэг үйл ажиллагаа ордог.

2. Эрүүл мэндийн үйлчилгээний ажилтануудтариа хийх үедээ, эсвэл үйлдэлийг гүйцэтгэсэний дараа, ялангуяа бохирдсон зүүний хамгаалалтыг эргүүлэх угсрах үед мөн хурц үзүүртэй иртэй багаж хэрэглэлийг зөөх, тээвэрлэх мөн хаясны дараа санамсаргүйгээр зүү багажинд хатгуулж, өртөж гэмтэл авч эрсдэлд ордог.

3. Мөн өвчтөний эрүүл мэндийн байдлаас шалтгаалан эмчилгээг ууж хэрэглэх боломжгүйн улмаас эн тэргүүний шаардлагатай эмчилгээнд хэт олон удаа тарих хатгах тохиолдол гардаг.

4. Аюултай, хурц үзүүртэй, иртэй хог хаягдалын менежмент, эмнэлэг үйлчилгээний ажтлтануудын ур чадвар, олон нийт мөн ажилчдын хог хаягдалын менежмент нэн их эрсдэлтэй байгаа. Бохирдсон хурц үзүүртэй хог хаягдлыг хамгаалалтгүй орхих, хэрэглэсэн тарилгын хэрэглэлээ эмнэлгийн угаалгын газарт тавих, мөн овоолсон хог эсвэл онгорхой нүхэнд хаях, бүрэн гүйцэт шатаахгүй байх зэргээр хурц үзүүртэй хог хаягдалын менежмент тун их эрсдэл дагуулж байна.

2015 онд эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд арьсанд, арьсан дор мөн булчинд эм тариаг аюулгүйгээр хийх зориулалтаар зохион бүтээсэн тариурыг хэрэглэх тухай ДЭМБ-аас(www.who.int/injection-safety/en)бэлтгэн гаргах байх. Эмч, эмнэлгийн ажилтануудтарилга хийх явцдаа хатгалтанд өртөх тохиолдол буурч мөн өвчтөнүүд тариурыг дахин дахин хэрэглэхээс сэргийлэхэд энэ удирдамж тус болно байхаа. Энэ нь ДЭМБ-аас 2010 онд хэвлүүлсэн тарилга болон түүнлүгээ холбогдсон ажилбарт зориулсан багаж хэрэглэл мөн хамгийн сайн бүтээгдэхүүн гэсэн одоо

баримталж байгаа удирдамжийн нэг хэсэг нь юм.Үүнд чанарын шаардлага хангасан тариур мөн түүнд нийцсэн аюулгүйн хайрцагаар хүрэлцээтэй хангах нь чухал гэж тэмдэглэсэн байгаа.

10.5 Мансуурах бодис тариулагчдын дунд В мөн С хепатит бэлгийн замаар дамжихаас сэргийлэх

[ишлэл:ДЭМБ-ын одоо баримталж буй зөвлөмж (66,70,71)].

Зарим улс оронд ХВВ мөн ХСВ-т халдвар тархах гол зам бол судсаар мансуурах бодис тариулагчдын бохирдсон зүү тариур, түүнийг дамжуулан тарих явцад ХВВ халдварладаг.Иймээс халдвар дамжих энэ эрсдэлийн бууруулах нь тусламж үйлчилгээний чухал бүрэлдэхүүн хэсэг юм. ДЭМБ-ын одоо баримталж буй удирдамжийн зөвлөмжүүд нь мансуурах бодис тариулдаг хүмүүст зориулсан хор хөнөөлийг бууруулах үйл ажиллагааны 9 заалт бүхий дэлгэрэнгүй зааварыг агуулдаг (70)(Хүснэгт10.2 мөн 10.3-ыг үзнэ үү). Мансууруулах бодис хэрэглэгчдийн дунд хавсарсан өвчин эмгэг байгаа эсэхийг илрүүлэх, шинжлэх, оношилох нь эмчилгээний төлөвлөгөөг хэрэгжүүлэхэд (эм хоорондын харилцан үйлдэл, элэг хордуулах хүч) амин чухал ач холбогдолтой.

Хүснэгт 10.2 ДЭМБ/Хар тамхи болон гэмт хэрэгтэй тэмцэх НҮБ-ын алба/ ХДХВ/ДОХ өвчинтэй тэмцэх НҮБ-ын хөтөлбөр

Мансуурах бодис тариулагч нарт тусламж үйлчилгээ үзүүлэх, эмчилэх, ХДХВ-ийн халдвараас сэргийлэх үйл ажиллагааны үлгэрчилсэн багц

Зөвлөмж

1. Зүү болон тариурын хөтөлбөр
2. Опиоид орлуулах эмчилгээ мөн бусад эм бодисын донг эмчилэх
3. ХДХВ-ийн халдварыг илрүүлэх, шинжилэх зөвлөгөө өгөх
4. Рэтровирүсийн эсрэг эмчилгээ
5. Бэлгийн замаар дамжих халдварын эмчилгээ, сэргийлэлт
6. Мансууруулах бодис судсаар тарьж хэрэглэдэг хүмүүст мөн тэдний бэлгийн хамтрагч нарт бэлгэвч хөтөлбөрийг хэрэгжүүлэх
7. Мансууруулах бодис судсаар тарьж хэрэглэдэг хүмүүс мөн тэдний бэлгийн хамтрагч нартай холбоо тогтоож, боловсрол мэдлэг олгох, зорилготой мэдээлэл өгөх
8. Вирүст хепатитын оношилгоо, эмчилгээ мөн вакцинжуулалт
9. Сүрьеэ өвчний оношилгоо, эмчилгээ болон вакцинжуулалт

Хүснэгт 10.3 Мансуурах бодис тариулагч нарт ХВВ мөн ХСВ-т халдвараас сэргийлэх ДЭМБ-ын зөвлөмж (71)

Зөвлөмж

1. Мансуурах бодис тариулагч нарт В хепатитаас сэргийлэх вакцины түргэвчилсэн горимыг санал болгох
2. Мансуурах бодис тариулагч нарт В хепатитаас сэргийлэх вакциныг товлолын дагуу бүрэн гүйцэт тариулахын чухалыг ойлгуулан ухамсарлуулах
3. Мансуурах бодис тариулагч нарт дахин ашиглах боломжгүй зүү тариураар хангах, ариун зүү мөн тариур гэсэн хөтөлбөрийг санал болгох, хэрэглэж сургах
4. Мансуурах бодис тариулагч нарт вирүст хепатитын өвчлөлийг бууруулахын тулд бусдын дэмжлэг туслалцаа мөн оролцоог нэмэгдүүлэх
5. Хар тамхины донтой хүмүүст опиоид орлуулах эмчилгээ хийх, тариа хийх явцад ХСВ дамжих тархах эрсдэл, нөхцөлийг багасгах
6. Хүмүүст хепатит болон хар тамхины донгийн эсрэг шаардлагатай эмнэлгийн тусламж үйлчилгээг уялдуулан нэгтгэх (integrate)

Хүснэгт 10.4 ХВВ-т халдварыг бэлгийн замаар дамжихаас сэргийлэх талаар ДЭМБ-аас гаргасан зөвлөмж

Зөвлөмж

1. Бэлгэвчийг тогтмол, зөв хэрэглэх талаар дэмжлэг үзүүлэх
2. Биеэ үнэлэх үзэгдэл ихэд дэлгэрсэн нөхцөлд тэднийг илрүүлэн тандах шинжилгээг тогтмол хамруулж байх
3. Хүүхэд ахуй үедээ ХВВ-ээс сэргийлэх вакцинд хамрагдаагүй биеэ үнэлэгч гарыг нөхөн вакцинжуулалтанд хамруулж эхлэх
4. Эмзэг бүлгийнхэнд эмнэлгийн болоод нийгмийн халамж үйлчилгээний хүртээмжийг нэмэгдүүлж, хүчирхийлэл болон ялган гадуурхахыг арилгах тэмцэлтэй хамтатгах

11. ТУСГАЙ БҮЛЭГ ХҮН АМД ЧИГЛЭСЭН МЕНЕЖМЕНТИЙН БОДЛОГО

(Бүлэг 5: Хэнийг эмчлэх ба хэнийг эмчлэхгүй байх; болон Бүлэг 6: Вирүсийн эсрэг анхан шатны эмчилгээ гэсэн бүлгийг үзнэ үү)

Менежментийн цогц шийдэлд, хепатитын В вирүс эрчимтэй тархахаас сэргийлэх, ХДХВ, хепатитын С болон Д вирүст халдварыг илрүүлэх шинжилгээ, хепатитийн В вирүсээс урьдчилан сэргийлэх вакцинаар хангах болон ерөнхий тусламж үйлчилгээ, эмчилгээг багтаадаг. Мөн менежментэд хепатитын В вирүсийн архаг халдвартай хүн амын тусгай бүлгийнхэн, үүнд ХДХВ, ХДВ мөн ХСВ-ийн давхар халдвартай; даамжирсан ба ээнэгшлээ алдсан элэгний өвчтэй хүмүүс түүнчлэн элэгнээс бусад эрхтэний өөрчлөлт илрэх, цочмог В хепатиттай; хүүхэд ба өсвөр насныхан, жирэмсэн эмэгтэйчүүд, ба мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчдэд илүү анхаарсан бодлого оруулах шаардлагатай. Энэхүү бүлэгт дээр дурдагдсан хүмүүст 4 – 10-р бүлэг дэх зөвлөмжүүдийг хэрэгжүүлэн тусламж үйлчилгээ үзүүлэх болон эмчлэхдээ юуг голчлон анхаарах талаар авч үзэх болно.

11.1 Давхар (ко) халдвар

ХВВ, ХДХВ, ХСВ болон ХДВ-ийн халдвар дамжих зам ижил юм. Эдгээр вирүсийн давхар халдвар ихэвчлэн илүү хүнд давшингуй явцтай элэгний үрэвсэл үүсгэн элэгний хатуурал, ЭЭӨ ба нас баралтын тохиолдлыг ихэсгэдэг. Иймээс ко-халдвартай хүмүүст илүүтэй эмчилгээ хийх шаардлагатай гардаг. Ерөнхийдөө, элгийг өвчлүүлж буй гол вирусийг олж тогтоон уг вирүсийн эсрэг чиглэсэн эмчилгээг нэн түрүүнд эхлүүлэх хэрэгтэй. Жишээлбэл, хэрвээ ХСВ давамгайлж байгаа бол эхлээд ХСВ-ийг устгах эмчилгээ хийх ба үүний дараагаар АлАТ мөн ХВВ-ДНХ-ийн түвшинд үндэслэн В хепатитын эмчилгээ хийх эсэхийг шийднэ.

11.1.1. ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвар

АлАТ-ын хэмжээ ихэссэн РВЭЭ-ний үеийн Бүлэг 3.9: Үндэслэл–Тусгай бүлгийн хүмүүс, Бүлэг 5.2: АВХ-тай хүмүүст хэнийг эмчлэх ба хэнийг эмчлэхгүй байх–Нотолгооны хураангуй–ХВВ/ХДХВ ко халдвар, Бүлэг 6.2: АВХ-ийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ – Нотолгооны хураангуй–Бусад бүлгийн хүмүүс Бүлэг 9.2.2:Тенофовир ба энтекавирын хоруу чанарыг хянах–Нотолгооны хураангуй ба Бүлэг 10.2: Вирусийн эсрэг эмчилгээг ХВВ-ийн эхээс урагт дамжихаас сэргийлэн хэрэглэх–Үндэслэл

ХДХВ ко-халдвар ихэнхи ХВВ-ийн халдварын явцад хүчтэй нөлөөлсөнөөр элэгний хатуурал ба ЭЭӨ хурдацтай даамжран, элэгний өвчлөлийн шалтгаант нас баралт, ХДХВ-ийн халдваргүй хүмүүстэй харьцуулахад эмчилгээний үр дүн буурдаг (1–7). Давхар халдвартай хүмүүст тулгардаг бэрхшээлүүд нь ХДХВ ба ХВВ-ийн эмүүдийн хооронд солбицох-дасал үүсэх (8,9) элэгний эсэд гэмтэл үүсэх, (10,11) энэ нь элгэнд шууд хортой нөлөө үзүүлэх эсвэл дархлааны-өөрчлөлтөөс улмаас үүссэн хепатит, болон хэрвээ РВЭЭ нь ХДХВ болон ХВВ-ийн халдварыг хангалттай дарангуйлж чадахгүй тохиолдолд фульминант хепатит тохиолддог (12–14).

ХВВ илрүүлэг ба вакцинжуулалт: (Бүлэг 10.1: В хепатитаас сэргийлэх нөхөн вакцинжуулалтын бодлого) ХДХВ-ийн халдвартай насанд хүрэгчдэд ХВВ-ийн халдвар дамжих эрсдэл өндөр бөгөөд ХДХВ-ийн халдварын шинэ оношлогдсон тохиолдол болгонд архаг В хепатитын илрүүлэг шинжилгээнд хамруулан HBsAg, anti-HBs-ыг тодорхойлох хэрэв дархлаагүй тохиолдолд вакцинжуулбал зохино (HBsAg, anti-HBs эерэг байх ХВВ-ийн халдварын маркер биш). ХДХВ-ийн халдвартай эсвэл CD4 эсийн тоо бага хүмүүст ХВВ-ийн эсрэг вакциний дархлаа тогтолт бага ба Мета-Анализийн судалгаагаар уламжлалт 3 тунт 20 мкг тунг товлолын дагуу тарьснаас 4 давхар

тунт (40 мкг) вакцин товлолын дагуу хийсэн тохиолдолд anti-HBs-ийн хамгаалах титр өндөр тогтдог тухай мэдээллэсэн (15). 2015 онд ДЭМБ-ын хепатитийн B,C вирүсийн илрүүлэгийн бодлогод зориулсан зөвлөмж болон Стратегийн шинжээчдийн зөвлөх багийн гаргасан ХВВ-ийн дархлаажуулалтын шинэчлэгдсэн зөвлөмжүүдийг гаргана.

ХДХВ/ХВВ-ийн ко халдвартай өвчтөнд РВЭЭ-г хэзээ эхлэх вэ?: ДЭМБ-с 2013 онд гаргасан РВЭЭ-ний удирдамжинд (16) CD4 эсүүдийн тоо 500/мм^3-ээс бага болсон ХДХВ-ийн халдвартай насанд хүрэгчдэд (элэгний өвчний үе шатыг үл харгалзан): хөхүүл болон жирэмсэн бүх эмэгтэйчүүдэд; 5 хүртэл насны хүүхдэд CD4 эсийн тоог үл харгалзан. Элэгний архаг өвчтэй, цаашид өвчин хүндрэх болон нас барах эрсдэл өндөр хүмүүст CD4-ийн тоог үл харгалзан РВЭЭ-г эхлэхийг зөвлөсөн. Элэгний хатууралтай хүмүүст РВЭЭ–г эхлэх нь өвчтөний амьдралыг уртасгахад тустай байх тул зайлшгүй эмчилгээ эхлэхийг зөвлөдөг.

ДЭМБ-ын эмнэлзүйн үе шат, CD4 эсийн тоог үл харгалзах эсвэл CD4 эсийн тоо >500 /мм^3 байгаа ХДХВ, ХВВ-ийн ко халдвартай бүх хүмүүст РВЭЭ эхлэхийг зөвлөхөд нотолгоо ба/эсвэл үр ашиг-эрсдэлийн үнэлгээ хангалтгүй байна. Иймээс элэгний архаг өвчингүй хүмүүст РВЭЭ хийх зарчим ба зөвлөмж нь бусад насанд хүрэгчдийн нэгэн адил (CD4 эсийн тоо<500 эс/мм^3 үед эмчилгээг эхлэх) юм. ХДХВ мөн ХВВ-ийн эсрэг хосолсон эмчилгээг тенофовирийг эмтрицитабин эсвэл ламивудин-тай хамт ХВВ/ХДХВ-т ко халдвартай хүнд дархлаа тогтолцоо, вирологи мөн гистологийн үзүүлэлтүүдийг үл харгалзан хэрэглэснээр илүү хялбар болсон.

Бусад санамжууд: ХДХВ-ийн ко халдвартай өвчтөнд АлАТ нь ХДХВ-ийн шалтгаант оппортунист халдвар эсвэл РВЭЭ, Сүрьеэгийн эсрэг эмүүдийн элэг хордуулах нөлөө, архины хэрэглээ, ХВВ арилах, дархлаа сулрах, эмэнд тэсвэржилт үүсэх, эмчилгээг зогсоосны дараа вирүс дахин идэвхжих эсвэл тухайн орон нутагт тархалт өндөр хепатитын A, E, C мөн D вирүсийн супер халдварын улмаас ихэсдэг. Элэгний давшингүй явцтай өвчний үед эфавирензийн тунг ихэсгэснээр төв мэдрэлийн тогтолцоог хордуулах эрсдлийг ихэсгэдэг. Мөн түүнчлэн типранавир ба невирапин зэрэг РВЭЭ–үүд нь элэг хордуулах эрсдлийг нэмэгдүүлэх тул элэгний давшингүй явцтай өвчтэй хүмүүст хэрэглэхийг хориглоно.

ХҮСНЭГТ 11.1. ХВВ/ХДХВ ко халдвартай насанд хүрэгчид, өсвөр насныханд РВЭЭ-г хэзээ эхлүүлэх талаар одоогийн баримталж буй зөвлөмжийн хураангуй (16)

Зөвлөмж

- Нэн түрүүнд ХДХВ-ийн эмнэлзүйн хүнд эсвэл даамжирсан явцтай (ДЭМБ-ын ангиллаар эмнэлзүйн 3 эсвэл 4 шатны түвшин) CD4 тоо нь <350 эс/мм^3 бүх хүмүүст РВЭЭ-г эхлүүлэх хэрэгтэй. *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).*
- ХДХВ-ийн халдвартай, CD4 эсийн тоо нь ≤500 эс/мм^3 байгаа бүх хүмүүст ДЭМБ-ын эмнэлзүйн ангиллыг үл харгалзан РВЭЭ-г эхлүүлэх хэрэгтэй. *(Хүчтэй Зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*[a].
- РВЭЭ-г дараах нөхцөлд ДЭМБ-ын ангилсан эмнэлзүйн шат болон CD4 тооноос үл хамааран бүх хүмүүст эхлүүлэх хэрэгтэй:
  - ХДХВ болон идэвхтэй сүрьеэ өвчтэй хүмүүс *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
  - ХДХВ болон ХВВ-ийн ко-халдвартай бөгөөд элэгний архаг хүнд явцтай өвчтэй хүмүүс[a] *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*
  - Шинжилгээ адил биш (serodiscordant) хосууд ХДХВ-тэй хамтрагч нь халдварлаагүй хамтрагчдаа ХДХВ дамжуулах эрсдэлийг багасгах зорилгоор РВЭЭ-г өгөх хэрэгтэй *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар өндөр).*
  - ХДХВ [b] –ийн халдвартай жирэмсэн болон хөхүүл эмэгтэйчүүд.
- ДЭМБ-ын ангилсан эмнэлзүйн үе шат болон CD4 тооноос үл хамааран 5-с доош насны ХДХВ-ийн халдвартай бүх хүүхдүүдэд:
  - Амьдралын эхний жилд халдвар авсан нь тогтоодсон нярай хүүхдүүд *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*

- ХДХВ-ийн халдвартай 1- 5 хүртэл насны хүүхдүүд *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар маш сул)*; нас болон CD4 тооноос үл харгалзан өвчний эмнэлзүйн явц хүнд эсвэл даамжирсан (ДЭМБ-ын эмнэлзүйн үе шатны 3 эсвэл 4) *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).*

[a] Элэгний архаг хүнд өвчинд хатуурал ба төгсгөлийн шатанд буй элэгний өвчин тэдгээрийг ээнэгшлээ болон ээнэгшлээ алдсан гэж ангилдаг. Элэгний хатуурлын ээнэгшлээ алдсан үе гэдэг нь үүдэн венийн даралт ихдэлтийн хүндрэлүүд (асцит, бактерийн шалтгаант перитонит, варикозийн цус алдалт мөн элэгний энцефалопати) мөн үжил эсвэл элэгний дутмагшил (шарлалт) үүсэх зэргээр тодорхойлогддог.
[b] ХДХВ-ийн халдвартай бүх жирэмсэн болон хөхүүл эхчүүдэд РВЭЭ-ний гурвалсан эмчилгээний горимыг эхлэх нь зүйтэй бөгөөд энэхүү эмчилгээг эхэлснээр эхээс хүүхдэд халдвар дамжих эрсдлийн хугацааг хамгийн бага хэмжээнд барих юм. Эмчилгээг эхлүүлэх шалгуурт орж байгаа эмэгтэйчүүдэд насан туршдаа РВЭЭ-г хэрэглэхээр эхлүүлнэ. *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*

ХДХВ-ийн халдвартай бүх жирэмсэн болон хөхүүл эмэгтэйчүүдэд насан туршид РВЭЭ-г эхлүүлэн насан туршид нь хийнэ *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

Зарим улс оронд, эрүүл мэндийн байдлаас нь шалтгаалан РВЭЭ-г эхлүүлэх шалгуурт тэнцэхгүй эмэгтэйчүүдэд эхээс хүүхдэд халдвар дамжих эрсдэл арилсаны дараа уг эмчилгээг зогсоох бодлого баримталж болох юм *(Нөхцөлт зөвлөмж, нотолгооны чанар сул).*

РВЭЭ-ний сонголт: 2013 онд ДЭМБ нь ХДХВ/ХВВ–ийн ко халдвартай насанд хүрэгчид, өсвөр насныхан ба хүүхэд, жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд РВЭЭ хэрэглэх зөвлөмжийг шинэчилсэн гаргасан (16). 2015 онд шинэчлэгдэх эдгээр удирдамжид ХДХВ-ХВВ-ийн ко халдвартай хүмүүсийн эмчилгээг нэгэн зэрэг ХДХВ болон ХВВ-ийн халдварыг устгах болон эмэнд дасал үүсэх эрсдэлийг бууруулах зорилгоор РВЭЭ-г эхлэх талаар зөвлөмжүүд оруулсан. Тенофовирт суурилсан эмчилгээг зөвлөж байгаа бөгөөд үүнд, тенофовир/ламивудин эсвэл тенофовир/эмтрицитабин *(тенофовирийг хэрэглэхэд эсрэг заалт байхгүй нөхцөлд)* эдгээртэй хамт гуравдагч эм нь ХДХВ-т дасалтай мутаци үүсэхээс сэргийлж эфавирензийг хэрэглэнэ. Тенофовир нь ламивудин эсвэл эмтрицитабин болон эфавирензийн нийлмэл найрлагатай худалдаалагддаг. Уг эмчилгээний төлөвлөгөө ХВВ-ДНХ-г өндөр хувьтай дарангуйлан (90%), HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд 5 жилийн турш эмчилгээ хийхэд HBeAg (46%), болон HBsAg (12%) арилсан ба эмэнд дасал үүсээгүй, элэгний хатуурал (17) үүсэх нь буурсан бөгөөд эмчилгээний тухайд ХДХВ-ийн халдвартай, халдваргүй ялгаагүй ижил үр дүнтэй байна (18). Орчинд тенофовирт тэсвэртэй вирүсийн омог тодорхойлогдсон ч эмнэлзүйн ажиглалтаар тенофовирт тэсвэржсэн тохиолдол одоогоор байхгүй байна. ХДХВ/ХВВ-ийн ко халдвартай хүмүүст удаан хугацаагаар тенофовир/эмтрицитабин эсвэл ламивудинтай хосолсон эмчилгээний явцад цирроз үүсэх эрсдэл маш бага байх хэдий ч ЭЭӨ үүсэх нь бага ч гэсэн тохиолддог.
Бөөр болон ясны солилцоонд нөлөөлж болох тул бөөр үйл ажиллагааг *(боломжтой бол ясны үйл ажиллагаа)* тогтмол хянаж байх нь зүйтэй. *(Бүлэг 9.2. Тенофовир ба энтекавирийн хоруу чанарыг хянах. Мөн хүснэгт 9.1; Бөөрний эмгэгтэй насанд хүрэгчдэд зөвлөх тун)* Хэрэв тенофовирийн шалтгаант бөөрний эмгэг илэрвэл бөөрний шүүлтийн чадварт тохируулан тенофовирийн тунг тохируулах хэрэгтэй. Хэрэв тенофовирийг хэрэглэхэд туйлын эсрэг заалт байгаа тохиолдолд өөр сонголтын эмээр орлуулах талаар судалгааны үр дүн тун бага байна. Тенофовир хэрэглэхэд эсрэг заалттай, ламивудин огт хэрэглэж байгаагүй (эсвэл ламивудины шалтгаант ХВВ-ийн тэсвэртэй полимераз байхгүй) тохиолдолд РВЭЭ-ний өөр нэг сонголт бол энтекавир *(ХДХВ-ийн эсрэг түүний идэвх сул учир дангаар хэрэглэхгүй)* юм.
ХДХВ-ийн халдварын үед тенофовиргүй эмчлэхэд РВЭЭ-ний улмаас дархлаа суларч ХВВ-ийн халдвар идэвхжиж болзошгүй. Үүний нэгэн адил ялангуяа ламивудин эмчилгээний дараа ХВВ идэвхжиж АлАТ ихсэн цөөн тохиолдолд элэгний ээнэгшил алдагддаг. ХДХВ-ийн эсрэг эмэнд тэсвэржилт үүсэх мөн түүний хоруу чанарын улмаас РВЭЭ-г солих шаардлага гарваас тенофовир болон ламивудин, эсвэл тенофовир/эмтрицитабиныг шинэ РВЭЭ-ний эмүүдтэй хослон хэрэглэвэл зохино (16).

Хүүхэд: ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвартай хүүхдүүдэд тулгарч буй асуудал нь ХВВ-ийн эсрэг эмчилгээ шаардлагагүй үед ХДХВ-ийн эсрэг РВЭЭ-г эхлэх тохирсон эмийг сонгох юм. 12-с доош насны хүүхдэд тенофовирийг хэрэглэж болохгүй бөгөөд ламивудингүй эмчилгээний сонголтоор эмчлэх нь бэрхшээлтэй юм. Эдгээр хүүхдүүдэд РВЭЭ стандарт эмчилгээг *(үүнд ламивудинг орох юм)* 12 нас хүрэх үед нь тенофовирт суурилсан эмчилгээгээр гарч болох өөрчлөлтийг зөвлөн хэрэглэж болно.

ХҮСНЭГТ 11.2. ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвартай насанд хүрэгчид, өсвөр насныхан, жирэмсэн болон хөхүүл эхчүүд, хүүхдүүдэд зориулсан РВЭЭ эхний эгнээний эмчилгээний зөвлөмжийн хураангуй (16)

РВЭЭ-ний Эхний эгнээ	Эхний эгнээний эмчилгээний давуу сонголтууд	Эхний эгнээний эмчилгээний бусад сонголтууд
Насанд хүрэгчид болон өсвөр насныхан (жирэмсэн, хөхүүл эхчүүд, ХВВ, Сүрьегийн ко болон сүпер халдвартай насанд хүрэгчид)	TDF+3TC (FTC)+EFV Нийлмэл тунтай шахмал *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд)*	AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC(FTC)+NVP *(Хүчтэй зөвлөмж хүчтэй, нотолгооны чанар дунд)*
>3 насны хүүхэд	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NFV TDF+3TC (FTC) + EFV TDF+3TC(FTC) + NVP
< 3 насны хүүхэд	ABC+3TC+LPV/r эсвэл AZT+3TC+LPV/r	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+NVP

3TC-Ламивудин; ABC-абакавир; ATV-атазанавир; AZT-зидовудин; d4T-ставудин; DRV-дарунавир; EFV-эфавиренз; FTC-эмтрицитабин; LPV-лопинавир; NVP-нэвирапин; r-ритонавир; TDF- тенофовир;

[a]ABC эсвэл нэмэлтээр ПИ (ATV/r, DRV/r, LPV/r) онцгой нөхцөлд хэрэглэж болно.

[b] d4T бодисын солилцоонд хортой нөлөө үзүүлдэг тул улс орнууд эхний эгнээний эмчилгээнд хэрэглэхээ зогсоох хэрэгтэй *(Хүчтэй зөвлөмж, нотолгооны чанар дунд).* Насанд хүрэгчдэд эхний эгнээний эмчилгээнд d4T-г хэрэглэхийг зогсоох хэрэгтэй эсвэл РВЭЭ бусад эмүүдийг хэрэглэж болохгүй онцгой тохиолдолд богино хугацаанд, тогтмол хяналтан дор хязгаартай хэрэглэхийг зөвшөөрнө. Хүүхдүүдийн хувьд, d4T хориотой боловч AZT хортой нөлөө үзүүлсэн мөн ABC болон TDF –ийн нөөц хязгаарлагдмал үед хэрэглэхийг зөвшөөрч болох юм. Уг эмийн эмчилгээг аль болох богино хугацаанд, тодорхой хэмжээгээр хэрэглэнэ.

11.1.2. ХВВ/XDB-ийн ко халдвар

(Бүлэг 3.9: Суурь мэдлэг: Хүн амын тусгай бүлгийг мөн үзнэ үү)

ХДВ-ийн халдвар хоёр хэлбэрээр тохиолддог: Цочмог ко-халдвар (ХВВ ба ХДВ нэгэн зэрэг халдварласан тохиолдолд элэгний үрэвслийн хөнгөнөөс хүнд эсвэл фульминант хэлбэрээр тохиолдох (19,20) ба зонхилон бүрэн эдгэрч архаг Д хепатит-д шилжих нь цөөн (21). Эсрэгээрээ ХДВ-ийн супер халдвар нь (аль хэдийн ХВВ-ийн архаг халдвартай болсон хүмүүс) өвчин архагших явцыг түргэсгэдэг ба ХДВ-ийн сүпер халдвартай хүмүүсийн 70-90%-д тохиолддог (22-25). ХДВ-ийн идэвхтэй ко халдвар болон архаг халдварыг ХДВ-ийн эсрэг бие IgG ба IgM-ийн түвшин болон ийлдсэнд ХДВ-РНХ-г илрүүлснээр оношийг баталгаажуулах юм (26,27). Гэвч ХДВ-ийн оношлуур түгээмэл биш бөгөөд вирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнд хянах зорилгоор хэрэглэх ХДВ-РНХ-н шинжилгээний стандарт мөн хязгаарлагдмал байна (26,28). ХДВ-ийн халдварыг хянах, урьдчилан сэргийлэх аргад ХВВ-ийн эсрэг дархлаажуулалт хийх орох (29) боловч ХВВ-ийн халдвар авсан хүмүүст ХДВ-н халдвараас сэргийлэх аргагүй юм.

ХДВ-т халдвартай хүмүүсийн тусламж үйлчилгээний менежментийн тухай удирдамж мэдээлэл хязгаарлагдмал байна. ХДВ-ийн репликаци тогтвортой байх нь вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэх

болон нас баралтыг таамаглах үзүүлэлт юм. Пэг-ИФН нь ХДВ-ийн эсрэг үр дүнтэй цор ганц эмчилгээ (29-33); бөгөөд НА эмүүд бол ХДВ-ийн репликацийн эсрэг үр дүнгүй эсвэл хязгаарлагдмал нөлөө үзүүлдэг (33,34). Эмчилгээний зохистой үргэлжлэх хугацаа болон эмчилгээ дууссаны дараа өвчтөн хэдий хугацаанд ХДВ-РНХ сөрөг байснаар вирүсийн тогтвортой үр дүн илэрлээ гэж үзэх зэрэг нь тодорхойгүй боловч эмчилгээг 1-с дээш жил хийх шаардлагатай юм. Эмчилгээг зогсоосны дараа ихэнх өвчтөнүүдэд(33) дахин идэвхижил илрэх бөгөөд мөн хүүхдэд (31,32) вирүсийн тогтвортой үр дүн илрэх магадлал тун бага юм. Эмчилгээний шинэ стратеги мөн эм бэлдмэлүүд шаардлагатай бөгөөд пренилжилт эсвэл ХВВ-т нэвтрэхийг саатуулагч зэрэг шинэ эм бэлдмэлүүд нь итгэл найдвар төрүүлж байна.

11.1.3. ХВВ/ХСВ-ийн ко халдвар

(Бүлэг 3.9: Үндэслэл: Хүн амын тусгай бүлэг)

ХВВ-ийн халдвартай хүмүүст ХСВ-ийн ко халдвар элэгний өвчний явцыг хурдасган ЭЭӨ үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг (35–37). ХВВ-ДНХ-ийн түвшин ихэнхдээ бага эсвэл илрэхгүй байх ба ХСВ зонхилон архаг хепатитын гол шалтгаан болох бөгөөд ХСВ-ийн эсрэг эмчилгээг түрүүлж эхэлвэл зохино. Хэрэв ХВВ мөн ХСВ-ийн ачаалал тодорхойлогдох боломжгүй нөхцөлд чухам аль вирүс элэгний эсийн гэмтлийн гол шалтгаан болж байгааг мэдэхэд хэцүү бөгөөд хоёр вирүсийн эсрэг эмчилгээ шаардлагатай байж ч болох юм. Иймээс ко халдвартай өвчтөнд эмчилгээ хийх нь тодорхойгүй олон эмчилгээнд зориулсан судалгааг олноор хийх шаардлагатай юм. Пэг-ИФН мөн рибавирин үр дүнтэй байж болох ч (38-41), хепатитын В болон С вирүсийн эмчилгээ нь үндсэндээ одоо ДЭМБ-ын баримтлан вирүсийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эмэнд түшиглэн эмчлэх болсон (42). ХСВ арилах явцад болон арилсаны дараа ХВВ идэвхжих эрсдэл байх тул ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг хянан, шаардлагатай тохиолдолд НА эмүүдээр эмчилж болно (37).

11.1.4. ХВВ/Сүрьеэ-ийн ко халдвар

(Бүлэг 3.9: Үндэслэл: Хүн амын тусгай бүлэг)

ХВВ-ийн халдварын өндөр эрсдэлтэй хүн амд мөн сүреэгийн халдвар авах эрсдэл өндөр байх ба гол шалтгаан нь эдгээр хүмүүс энэ хоёр өвчин нутагшмал байдлаар тархсан бүс нутагт амьдарч байгаа юм. Энэ нь эмнэлгийн тусламж үйлчилгээнд саад бэрхшээл дагуулж, эмчилгээний өндөр ур чадварыг шаарддаг. Мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчид мөн хоригдлууд нь ХВВ, ХСВ-ийн халдвар мөн сүрьеэгийн ко халдварт өртөх эрсдэл өндөр байдаг (43,44). ХДХВ эерэг хүмүүст идэвхтэй хэлбэрийн сүрьеэгийн тандалт шинжилгээ хийхдээ 4 шинжит илрүүлэг бүхий алгоритмын дагуу шалгахыг зөвлөдөг. Тухайлбал ханиалгах, турах, халуурах мөн шөнөөр хөлрөх шинжүүд байхгүй тохиолдолд идэвхтэй хэлбэрийн сүрьеэг үгүйсгэж болно. Мөн сүрьеэгийн тандалт шинжилгээнээс гадна өөр өвчин байгаа эсэхийг шинжлэх нь зүйтэй (45-47). Изониазид, рифампицин мөн пиразинамид зэрэг сүрьеэгийн эсрэг эм ууж байгаа ХДХВ, ХСВ мөн ХВВ- ийн ко халдвартай хүмүүст уг эмүүд эмийн шалтгаант элэгний үрэвсэл үүсгэснээр аминотрансферазуудын идэвхи 3-6 дахин өсдөг (48).

11.2 Ээнэгшлээ алдсан элэгний хатуурал ба элэгний даамжирсан өвчин

2016 онд Асцит, бактерт перитонит, улаан хоолойн венийн өргөсөл, хоол боловсруулах замын дээд хэсгийн цус алдалт мөн энцефалопати зэрэг элэгний даамжирсан өвчнүүдийн хүндрэлийн талаар илүү нарийвчилсан менежмент, зөвлөмжүүдийг оруулсан элэгний өвчний нэгтгэсэн удирдамжийг гаргахаар төлөвлөж байгаа. *(Бүлэг 6 ба 7; Архаг В хепатитын вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ ба эмчилгээ бүтэлгүйтсэн үед баримтлах менежмент, вирүсийн эсрэг хоёрдугаар эгнээний эмчилгээ гэсэн бүлгийг үзнэ үү)*. Ахимаг насны хүмүүс элэгний хатуурал, архаг өвчний хүндрэл мөн ЭЭӨ-тэй байж болзошгүй юм. Халдвар авснаас хойш 20 жилийн дотор элэгний дутагдал болон ЭЭӨ тохиолдох нь ховор. Ээнэгшилтэй элэгний хатуурал нь цагийн аясаар ээнэгшлээ алдан өвчтөн жин буурах, ядарч сульдах, хавагнах, шээс өтгөрөх, шарлах, хэвлий устах, элэг томрох болон бактерт перитонит, улаан хоолойн венийн судасны өргөсөл, энцефалопати магадгүй элэг болон бөөрний дутагдал мөн сепсис үүсч болох бөгөөд энэ бүгд амь насанд аюултай эмгэг юм. Өвчин гүнзгийрч улмаар хатууралд шилжих явцад лабораторийн шинжилгээнйи өөрчлөлт мөн гүнзгийрэх юм. Ерөнхийдөө АсАТ:АлАТ-ийн харьцаа нэмэгдэж, ялтсан эсийн тоо буурч (үүдэн венийн гипертензи сэжиглэх); шүлтлэг фосфатаза болон ГГТ-хэмжээ нэмэгдэж, ийлдсийн альбумины хэмжээ буурах; протромбины хугацаа уртасч элэгний эсийн үйл ажиллагаа мууддаг. Альбумин багасаж гипербилирубинеми болох мөн протромбины

хугацаа уртасах нь АВХ-н тавилан муудаж буйг илэрхийлэх ба элэгний өвчний шалтгаант нас барах эрсдэл нэмэгдүүлэх болно. Өвчин гүнзгийрэх нь вирүсийн репликаци дахин идэвхжих, эсвэл вирүсийн репликаци буурахтай холбоотой мөн өвчин дахин идэвхижих нь хүнд бөгөөд амь насанд аюултай юм. Ялангуяа АВХ-ын хүнд хэлбэр нь олон дахин сэдрэх намжих байдлаар савлахад үрэвсэл сорвижил нь хурдан гүнзгийрч элэгний хатуурал улмаар элэгний дутмагшилд хүргэнэ.

ХВВ-ийн шалтгаант элэгний хатуурал байгаа тохиолдолд байнгын тусламж үйлчилгээний чухал хэсэг бол эмчилгээний өмнө болон явцын дундуур эхо шинжилгээ хийж, INR, ийлдсэн дэх билирубин мөн альбумины хэмжээг (6-12 сар тутам) хянан шинжилж, эмчийн үзлэгийг тогтмол хийх нь өвчин цаашид гүнзгийрэх, ээнэгшлээ алдах улмаар ЭЭӨ-г эрт илрүүлэн танихад зайлшгүй чухал юм. Ээнэгшлээ алдсан хатууралтай бүх тохиолдолд өвчин хурцдах/дахихаас сэргийлэн мөн өвчний төгсгөлийг нааштай болгохын тулд ХВВ-ДНХ-ийн ачаалал бага мөн тоологдохгүй байсан ч тенофовир эсвэл энтекавир зэрэг вирүсийн эсрэг эмээр шуурхай эмчилгээ хийвэл зохино. *(Бүлэг 6 ба 7; Архаг В хепатитын вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ ба эмчилгээ бүтэлгүйтсэн үед баримтлах менежмент, вирүсийн эсрэг хоёрдугаар эгнээний эмчилгээ бүлгийг үзнэ үү).* ХВВ-ДНХ-ийг дарангуйлах нь элэг шилжүүлэн суулгасны дараа В хепатит дахих эрсдэлийг бууруулдаг. Бөөрний үйл ажиллагаа нь хэвийн биш байгаа тохиолдолд энтекавиритийг 1мг/хоногт тунгаар зөвлөж болох бөгөөд ингэхдээ сүүн хүчлийн хэмжээг хянан шинжилж байвал зохино. Элэгний хатуурал бүхий өвчтөнд НА эмчилгээг хугацаа заалгүй аль болох удаан үргэлжлүүлвэл зохино. НА эмүүд нь үр дүнтэй байсан ч эдгээр өвчтөнүүдэд ЭЭӨ үүсэх эрсдэл өндөр байх тул мөн удаан хугацаанд ЭЭӨ-г тандан шинжилж байвал зохино. ИФН эмчилгээ нь бактерийн хүнд халдварын улмаас мэдэгдэхүйц гаж нөлөө үүсгэх тул мөн бага тунгаар хэрэглэх үед ч элэгний өвчинг сэдрээж болзошгүй тул хориглох заалттай. Улаан хоолойн варикоз, бактерт перитонит мөн варикозийн цус алдалтаас сэргийлэх зэрэг элэгний хатуурал, даамжирсан өвчний хүндрэлийг үнэлэн менежмент боловсруулахад бэлтгэгдсэн мэргэжилтэн байх шаардлагатай.

11.3 Элэгнээс бусад эрхтэнд гарах (extrahepatic) эмгэг

ХВВ-ээс улбаалсан эмгэгтэй (арьсны эмгэг, зангилаат полиартрит мөн гломерулонефрит) HBsAg эерэг мөн ХВВ-ийн репликаци идэвхтэй байгаа хүмүүст вирүсийн эсрэг НА эмчилгээ үр дүнтэй байж болох юм. Вирүсийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг харьцуулсан судалгааны ажил хомс бөгөөд ажиглалтын дүр өөр өөр байна. Ламивудинг хамгийн өргөн хэрэглэж үзсэн, тенофовир мөн энтекавир л энэ бүлгийн хүмүүсийн эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлнэ байх гэж хүлээж байна. Пэг-ИФН дархлаагаар сэдээгдсэн элэгний гаднах зарим эмгэгт муугаар нөлөөлж болзошгүй тул түүнийг зөвлөмж болгохоос зайлс хийвэл зохино.

11.4 Цочмог В хепатит

Дархлаа нь хэвийн байгаа насанд хүрэгчдэд ХВВ-ийн халдварын >95% нь өөрөө аяндаа цэвэрших тул (49), эмнэлзүйн явц хүнд биш цочмог В хепатитын тухайд вирүсийн эсрэг эмчилгээ чухал биш юм. Фульминант мөн цочмог хүнд хепатит бүхий хүмүүст өвчтөний амь насыг аврах, өвчин дахих эрсдэлийг багасгахын тулд энтекавир мөн тенофовир (НА) эмчилгээ хэрэгтэй байж болох бөгөөд тэднийг HBsAg-ыг арилах хүртэл хэрэглэхийг зөвлөнө.

11.5. Хүүхэд болон өсвөр насныхан

(Бүлэг 3.9: Үндэслэл: Тусгай бүлэг хүн ам гэсэн бүлгийг үзнэ үү)

Хүүхдүүдэд архаг В хепатит нь иммуно-толерант шатандаа байх тул шинж тэмдэггүй бөгөөд хөнгөн явцтай байдаг. Түүнээс гадна ИФН эмчилгээ ч НА эмүүдийн аль аль нь эмчилгээний үр дүн муухан бөгөөд эмэнд тэсвэржих эрсдэл болон удаан хугацааны эмчилгээний ашуулгүй байдал нь санаа зовоосон сэдэв юм. Эдгээр учир шалтгааны улмаас элэгний биопсид хүнд хэлбэрийн үхжилт үрэвсэл явагдаж байгаа нь нотлогдох эсвэл хатуурал илрээгүй бол эмчилгээний уламжлалт аргыг хэрэглэх зөвлөмж болгодог. Архаг В хепатиттай хүүхдүүдийн ихэнхэд вирүсийн эсрэг эмчилгээ шаардлагагүй хэдий ч элэгний эдийн шинжилгээнд өвчин нь гүнзгийрэх эрсдэлтэй, ураг төрөлдөө ЭЭӨ-ийн түүхтэй хүүхдүүдийг цаг алдалгүй илрүүлэн оношлож, хяналт шинжилгээ хийх нь чухал. Фиброзийн зэргийг тогтоох инвазив бус тестийг хүүхдэд ашиглах мөн түүний илэрхийлэл зэрэг нь одоогоор тодорхойгүй байна. Зөвхөн энгийн ИФН, ламивудин мөн адефовир зэргийн үр нөлөө болон аюулгүй байдалд үнэлгээ хийгдсэн, гэхдээ хүүхдүүдэд ерөнхийдээ насанд хүрэгчдийн л адил үр дүнтэй байсан байна (53-56). Нэг хүртэл насны нярай, бага хүүхдэд ИФН-ыг хэрэглэх боломжгүй. Өсвөр насны буюу >12 насны хүүхдийн ХВВ-ийн эмчилгээнд тенофовирийг хэрэглэхийг (ХДХВ-ийн эмчилгээнд 3 ба түүнээс дээш настай хүүхдэд)

АНУ-ын хүнс, эмийн агентлаг (FDA)-аас зөвшөөрсөн. Архаг В хепатиттай >2 насны хүүхдэд энтекавир хэрэглэж болохыг тэд мөн 2014 оны 3 дугаар сард зөвшөөрсөн. Ингэснээр <12 насны, ялангуяа<2 насны хүүхдэд хийх эмчилгээний сонголт нэн хомс хэвээр хоцорч байгаа юм. Эмчилгээний стратегийг сайтар тодорхойлохоор НА эмүүд дээр судалгаанууд үргэлжилж байна.

11.6 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд

(Бүлэг 5: АВХ-тай ямар тохиолдлыг эмчлэх, ямар тохиолдлыг эмчлэхгүй вэ Бүлэг 6: АВХ-ын вирүсийн эсрэг эхний эгнээний эмчилгээ, Бүлэг 10.2: ХВВ-т халдвар эхээс урагт дамжихаас сэргийлэх гэсэн бүлгийг үзнэ үү)

Насанд хүрэгчдэд зориулсан АВХ-ын эмчилгээний заалтуудыг жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд мөн ялгаагүй хэрэглэнэ. Тенофовир ба/эсвэл ламивудин мөн эмтрицитабин хэрэглэсэн ХДХВ эерэг жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний аюулгүй байдлыг бүртгэсэн судалгааны дүгнэлтүүдийг үндэслэн (16), вирүс тэсвэртэй болохгүй сайн талтай учир тенофовир вирүсийн эсрэг нөлөө нь давуу бөгөөд ХВВ эерэг жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд хамгийн аюулгүй гэсэн дүгнэлтүүд гэрчээ. Жирэмсэн үед энтекавир хэрэглэхэд аюулгүй эсэх одоохондоо тодорхойгүй байгаа мөн ИФН-д суурилсан эмчилгээ бол хориглох заалттай.

Эхээс хүүхдэд ХВВ дамжихаас сэргийлэхийн тухайд баримтлах хамгийн чухал стратеги бол ДЭМБ-ын шинжээчдийн стратегийн зөвлөх багаас гаргасан зөвлөмжийн дагуу В хепатитаас сэргийлэх вакциныг хүүхдийг төрсний дараа аль болох эрт буюу 24 цагийн дотор тарьж, түүнээс хойш товлолын дагуу дараалсан 2 тунг хийх арга юм. Удирдамж боловсруулах бүлэг нь эхээс хүүхдэд халдвар дамжихаас сэргийлэхийн тулд вирүсийн эсрэг эмээр эмчилгээ хийх тухай албан ёсны зөвлөмж өгөөгүй. Эдүгээ үндсэн судалгаанууд үргэлжилж байгаа ба жирэмсэнд вирүсийн эсрэг илүү өргөн хүрээний эмчилгээ хийнэ гэсэн нэгдсэн бодлого байхгүй байгаа. Хэрэв жирэмсэн эмэгтэй нь эмчилгээ хийлгэлгүй үлдсэн мөн жирэмсний явцад болон төрсний дараа ХВВ-ийн эсрэг эмчилгээг зогсоосон бол ялангуяа төрсний дараа вирүс идэвхжих эрсдэлтэй тул шууд хяналтанд байвал зохино.

11.7. Мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчид (PWID)

(Бүлэг 10.5: Мансууруулах бодис судсаар хэрэглэгчдэд хепатитын халдвараас сэргийлэх нь гэсэн бүлгийг үзнэ үү)

Мансууруулах бодис тариулах явдал бага, дунд мөн өндөр орлоготой орнуудад ч нөлөөлхүйцээр дэлхийн олон оронд түгсэн үзэгдэл юм. Мансууруулах бодис тариулагчид нь цочмог болон архаг В хепатитын (дээр нь ХДХВ мөн ХСВ) халдварт өртөх эрсдэл өндөр бөгөөд элэгний гэмтлээс улбаалсан өвчлөл эндэгдлийн шалтгаан болох тул илүү нэмэлт тусламж үйлчилгээ шаардлагатай болдог. Энэ бүлэг өвчтөнүүдэд эмнэлгийн тусламж үйлчилгээ үзүүлэхдээ хүнлэг энэрэнгүй хандаж, ялган гадуурхалгүй, харилцааны ёс журмыг дагаж мөрдөн сэтгэл зүйн дэмжлэг туслалцааг үзүүлэх хэрэгтэй.

11.8. Диализ ба бөөр шилжүүлэн суулгах өвчтөн

(Хүснэгт 9.1: Бөөрний гэмтэлтэй насанд хүрэгчдэд зориулсан тунгийн зохицуулалт)

Бөөр суулгасан болон бөөрний өвчний эцсийн шатанд байгаа өвчтөнүүд ХВВ-ийн халдвартай байх нь элбэг, иймээс тэдэнд ХВВ-т халдварыг илрүүлэх шинжилгээ хийж, хэрэв ийлдэс сөрөг байвал вакцинжуулах хэрэгтэй. Бүх НА (Ламивудин, тенофовир мөн энтекавир) тунг тохируулах хэрэгтэй ба бөөрний гэмтэлтэй эсвэл бөөр шилжүүлэн суулгах хүмүүст болгоомжтой хэрэглэх шаардлагатай. Вирүсийн эсрэг эмчилгээний явцад бөөрний үйл ажиллагааг хянах шаардлагатай. Уг эмчилгээний явц дахь бөөрний үйл ажиллагааны огцом доройтлын үед эмчилгээг өөрчлөх эсвэл дахин тунгийн тохиргоог хийх шаардлагатай байж магадгүй. Суулгац унах аюулаас болоод бөөр шилжүүлэн суулгах өвчтөнгүүдэд ИФН-д суурилсан эмчилгээ хийх нь тохиромжгүй. Бөөр шилжүүлэн суулгалтанд орж буй бүх HBsAg-эерэг хүмүүс ХВВ дахин идэвхжихээс сэргийлэх НА эмчилгээг авах нь зохистой.

11.9. Эрүүл мэндийн ажилчид

(Бүлэг 10.4: Эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний орчинд хепатитын В ба С вирүст халдвараас сэргийлэх нь гэсэн бүлгийг үзнэ үү)

Эрүүл мэндийн ажилтнуудад ХВВ-ийг илрүүлэх болон ХВВ-ээс сэргийлэн вакцинжуулах тусгай бодлого шаардлагатай. Гэсэн ч, энэ нь дунд болон бага орлоготой орнуудад бүрэн хэрэгжихгүй байна. Мэс засалч нар, эмэгтэйчүүдийн эмч, сувилагч нар, хануур хийх, өвчтөнг асрамжлагч нар мөн шүдний эмч зэрэг аливаа мэс ажилбарт оролцогч HBsAg эерэг тэр хүмүүсээс халдвар шууд дамжих эрсдэлийг багасгахын тулд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх бодлого баримталвал зохино. Ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний 2013 оны зөвлөмжийн дагуу (16) эрсдэлтэй ажилбар үйлчилгээ эхлэхийн өмнө ХВВ-ДНХ-ийн түвшинг чадвал илрэхгүй болтол, эс чадваас <2000 он/мл түвшинд хүртэл дарангуйлахыг хичээж энтекавир, тенофовир зэрэг тэсвэржилт үүсэхийг сайтар хориглодог, вирүсийн эсрэг үйлдэл хүчтэй эмүүдийг хэрэглэвэл зохино. Зүү, хурц үзүүртэй багажинд хатгуулах болон мэргэжлээс шалтгаалсан аливаа өртөлтийн дараа сэргийлэлт хийвэл зохино.

11.10. Уугуул хүн ам

Уугуул хүн ам гэж тухайн газар оронд үүсэн нутагшсан хүмүүсээс бүрдсэн онцгой бүлэг хүн амыг нэрлэдэг. Гэхдээ тэд оршин амьдарч байгаа орон зай мөн нийгэм, соёл, эдийн засаг улс төрийнхөө хувьд өв уламжлалтай, нийгэм зонхилох олноосоо ялгаатай хүн ам юм. Уугуул хүн ам нь хойд мөсөн далайгаас Өмнөд номхон далай хүртэл өргөн уудам зайд тархан нутагласан, өөр гарал угсаа, соёл иргэншилтэй хүн амыг нүүдэллэн ирж суурьшихад тухайн газар нутагт байсан хүн ам тэдний үр садыг ийнхүү нэрлэжээ. Дэлхийн олон өөр бүс нутагт байсан ч тэдний дунд ХВВ-ийн халдварын тархалт мөн өндөр байдаг. Энэхүү бүлэг хүн амд хойд туйл орчим, Америк, Маори, Австраль мөн шинэ Зеландийн уугуул оршин суугчид багтдаг (58-61). Хүн амын энэ бүлэгт эмнэлгийн тусламж үйлчилгээний хүртээмж муу, сайтар тоноглогдсон клиник мөн эмнэлэг үйлчилгээнээс хол, нийгэм олон нийтээс хөндий амьдрах тул тусламж үйлчилгээнээс хоцрох орхигдох тун элбэг байдаг. Эдгээр хүн амын хэрэгцээ шаардлагыг улс орны хепатитыг эмчлэх, тэмцэх хөтөлбөрт тусгаж зөвлөмжийн менежментэд бодлого болгон хэрэгжүүлвэл зохино.

12.ҮНДЭСНИЙ ХӨТӨЛБӨРИЙГ ХЭРЭГЖҮҮЛЭХЭД ЧИГЛЭСЭН БОДЛОГО

12.1. Оршил

Энэхүү удирдамж, зөвлөмж амжилттай хэрэгжих эсэх нь дунд болон бага орлоготой орнуудын төр болон хувийн хэвшлийн эрүүл мэндийн секторт архаг В (мөн С) хепатитын халдвартай хүмүүсийг бололцоот түвшинд илрүүлж, эмчилэх мөн тусламж үйлчилгээ үзүүлэх хөтөлбөрийг боловсруулахад бүс нутгийн болон үндэсний стратеги мөн удирдамжуудыг уялдуулан нэгтгэх, нутагшуулахаар сайтар төлөвлөгдсөн үйл ажиллагаанаас хамаарах болно. Үндэсний оролцогч талууд мөн шийдвэр гаргагчдын тухайд нилээд хэдэн гол бодлого байгаа, энэ бүлэгт үндэсний түвшинд төлөвлөгчдийн хэрэглэж байгаа ерөнхий бүтцийн үнэлгээг дэмжих чухам яг одоо чадамжтай байгаа тогтолцоо мөн үйл ажилагааг эхлүүлэх мөн түүнд нэмэлт хөрөнгө оруулалт хийх шаардлагатай салбарыг тодорхойлох хэрэгтэй болно. Эрүүл мэндийн системд шаардлагатай болох нь тодорхой 6 барилга байгууламжинд ДЭМБ-аас шаардлагатай санхүүжилтийг хийсэн. Үүний адил шаардлагаар олон төслүүдийг сүрьеэ болон ретровирүсийн эсрэг эмчилгээний хөтөлбөрт зориулагдсан бөгөөд мөн хепатитын хөтөлбөр ч түүний нэгэн адил хэрэгжинэ байхаа.

12.2. Гол зарчмууд

Хепатитын хөтөлбөрийн тогтвортой чанар, үр ашгийг нэмэгдүүлэхэд дараах үндсэн зарчмуудаас шалтгаалах болно.

1. Эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээг өргөжүүлэх, хөгжүүлэх зорилт дотор хепатитын тусламж үйлчилгээ, эмчилгээтэй холбоотой үндэсний бодлогыг эрүүл мэндийн асуудалтай шууд болоод шууд бус холбоотой хөтөлбөр хоорондын уялдаа холбоог сайжруулах хэрэгтэй (2).
2. Ялангуяа анхаарал татсан тодорхой хүн амын бүлгийнхны дунд оношлох, эмчлэх мөн сэргийлэх тусламж үйлчилгээний хүртээмжтэй холбоотой хориг саадыг арилгаж, эмчилгээний үндэсний бодлогыг яаралтай боловсруулах мөн шудрага ёс, эрх тэгш байдал, хүний эрхийн болоод ёс зүйн зарчмуудын баталгаажуулах хэрэгтэй.
3. Хөтөлбөрийн хэрэгцээ шаардлагыг тодорхойлох нь өргөн хүрээг хамарсан, ил тод зөвлөлдөх үйл явц юм.
4. Эдгээр зөвлөмжүүдийг хэрэгжүүлэхэд төрийн тус дэмжлэг шаардлагатай бөгөөд санхүүгийн найдвартай эх үүсвэр чухал юм.

12.3. Улс орны хэмжээнд төлөвлөх, шийдвэр гаргах түвшинд дэмжлэг үзүүлэх үндсэн бодлого

Улс орны түвшинд энэхүү удирдамжийг яаж хэрэгжүүлэх, хэрхэн нутагшуулах вэ гэдгийг шийдвэрлэхэд тухайн орон нутаг дах өвчний тархалт (эпидемиологи)-ийн байдлыг маш сайн тодорхойлох, өртөг зардал, хүний нөөц болон шаардлагатай дэд бүтцийг тооцоолох тэдгээрийг хэрхэн бүртгэлжүүлэх вэ гэдэгт үндэслэх нь зүйтэй. Түүнчлэн энэхүү бодлого нь өвчтөнүүдийн түвшинд тохирсон хүртээмжтэй, засгийн газарын нийгмийн халамж, ХВВ-ийн тусламж үйлчилгээ мөн эмчилгээний тухайд дэд бүтэц эсвэл одоо байгаа үйлчилгээ мөн даатгалын байгууллага болон бусад эх үүсвэрээс дэмжигдэн санхүүжигдсэн байвал зохино. Энэхүү удирдамжийг үндэсний хэмжээнд хэрэгжүүлэх явцын хүрээнд гаргах шийдвэрүүд нь нийгмийн шаардлаганд тулгуурласан, эн тэнцүү, хүлээн зөвшөөрч болохуйц, үр дүнтэй үндэсний хөтөлбөр гэдгийг баталгаажуулахын тулд өргөн хүрээний эрх бүхий байгууллагууд хоорондоо зөвшилцөн, ил тод нээлттэй мэдээлэн таниулах үйл явц байх ёстой. Ялангуяа Сахар орчмын Африк шиг бага орлоготой олон оронд архаг В болон С хепатитын тусламж үйлчилгээ мөн эмчилгээг хэрэгжүүлэхэд шаардлагатай оношилгоо мөн эмчилгээний наад захын суурь дэд бүтцийн дутмаг байгаа. Хяналтын хуудас 12.1 ХВВ-ийн менежментийн зөвлөмжүүдийг хэрэгжүүлэхэд шаардлагатай эх үүсвэрүүдийг тооцоолох мөн төлөвлөхөд тус болох гол түлхүүр асуудлуудыг хамаруулсан. Архаг В хепатитын тусламж үйлчилгээ, эмчилгээг хүргэхэд гол түлхүүр нь хангалттай эмнэлзүйн дэд бүтэц, хүний нөөц, эмч сувилагч ажилтанууд, зөвлөмж өгөх эмнэлэг, лаборатори болон эмнэлэг үйлчилгээний төвүүд, эмийн найдвартай хангамж, хяналт шинжилгээ үнэлгээ мөн иргэд, нийгмийн оролцоо чухал юм.

Дэд бүтэц, тусламж үйлчилгээний хүртээмж мөн хүний нөөц

Дэд бүтэц болоод үйл ажиллагааны хүртээмж нь эмчилгээ шаардлагатай хүмүүст вирүсийн эсрэг удаан хугацааны эмчилгээг шаардлага хангасан орчин нөхцөлд, ялангуяа архаг В хепатиттай хүүхдүүд, зохих насанд хүрэгчдэд эн тэргүүнд хүргэх бодлого баримтлах хэрэгтэй. Улс орнуудад нь элэгний даамай өвчтэй олон хүнд тусламж үйлчилгээг юуны урьд үзүүлэх тогтолцоог орон нутагт буй болгох шаардлагатай. Үүний тулд бүхнийг шинжлэх эмчилэхээс өмнө үе шаттайгаар ажиллах юуны өмнө суралцах нь зохистой байж болох юм. ХДХВ мөн сүрьеэтэй тэмцэх зэрэг урьд өмнө буй болсон эрүүл мэндийн оношилгоо, эмчилгээний бусад хөтөлбөрүүдтэй нэгтгэх мөн хамтатгах мөн мансуурах бодис тариулагч зэрэг хүрч үйлчилэхэд бэрхшээлтэй хүн амд үйлчилэх нөөц бололцоог оновчтой болгох эмчилгээний хүртээмжийг сайжруулах бодлогыг тууштай дэмжих хэрэгтэй. Эмч үйлчлүүлэгчдийн харьцаа хангалттай, элэгний нарийн мэргэжлийн мэргэжилтэн хүрэлцээтэй, орлого өндөртэй улс орны лабораторт ХВВ ДНХ-ийн хяналт шинжилгээ боломжтой байхад харин дунд болон бага орлоготой орнуудын тухай бол бас амар хялбар биш. Иргэдэд тусламж үйлчилгээг үзүүлэх төлөвлөгөө нь дунд болон бага орлоготой улс орнуудад ХДХВ мөн сүрьеэгийн халдвартай хүмүүсийн тусламж үйлчилгээг өргөжүүлэх хялбар бодлого хэрэгжүүлэх нь зохистой. Архаг В хепатитын тухайд вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийх мөн элэгний архаг өвчтэй хүмүүсийг үнэлэх туршлага олон эмч ажилтануудад хангалттай биш, дутмаг байгаа. Нийт эмч, эмнэлгийн ажилтануудыг архаг В хепатитын вирүсийн эсрэг, эмчилгээг удаан хугацаанд найдвартай хөтлөн явуулах үндэсний стандартчилагдсан сургалт, дадлага мөн хяналтанд хамруулах хэрэгтэй болно байх. Удаан хугацааны эмчилгээний үр нөлөө, ач холбогдолыг зохистой үр дүнд хүргэх, талаар болгохгүйн тулд эмчилгээний горимыг баримтлахыг дэмжих, эргэн хяналт үнэлгээ хийх явдал стратегит шаардлагатай.

Лаборатори болон оношилгоо

Энэхүү удирдамжийн хүрээнд зөвлөсөн оношилгоо болон лабораторийн тусламж үйлчилгээний хүртээмжийг нэмэгдүүлэх шаардлагатай. Тухайлбал лаборатори шинжилгээ оношилгооны чадавхи, шаард лагатай дэд бүтцэд: (i) Лабораторийн ажилтануудыг шинжилгээ тавих болон сорьц дээж мөн хог хаягдалтай ажиллахад сургах хэрэгтэй.
(ii) Бүх лабораторт ашиглаж буй оношлуурыг үндэсний дотоод болон гадаад хяналт мөн олон улсын баталгаатай эсэхийг шалгах нь зүйтэй.
(iii) Хөтөлбөрийн чанарын баталгаанд оролцох, үндэсний итгэмжлэгдсэн лабораториудын шинжилгээ үйлчилгээ, нарийвчлал мөн үнэн зөв баталгаатай эсэхийг харьцуулан үзэх,

Оношилгооны чадавхи

Тухайлбал вирүсийн эсрэг эмчилгээ хийлгэх шаардлагатай хүнд эмчилгээ эхлэх шийдвэр гаргах мөн тухайн хүнд эмчилгээний үр дүнг хянах үнэлэх шаардлагатай тул лабораториуд нь HBsAg – наас гадна HBeAg, анти-HBe мөн ХВВ ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох чадавхитай байвал зохино. ХВВ ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох шинжилгээ нь вирүсийн эсрэг эмчилгээг эхлэх шийдвэр гаргах, мөн эмчилгээний явцад хяналт үнэлгээ хийхэд чухал юм. Гэвч ХВВ ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох (ялангуяа вирүс нөлөөт эмэнд тэсвэржилт байгаа эсэхийг магадлах) шинжилгээ нь дунд болон бага орлогтой орнуудын тухайд өргөн ашиглах боломж муу байж болох юм. ХВВ ДНХ-ийн ачааллыг тодорхойлох шинжилгээний хүртээмжийг нэмэгдүүлэхийн тулд ХДХВ-ийн ачаалалыг тоолохоор эдүгээ өргөн ашиглаж байгаа адил түвшиний лабораторийг хялбарчилан ашиглаж хүртээмжийг нь нэмэгдүүлж болох юм. Ингэсэн тохиолдолд ХВВ ДНХ-ийн ачааллыг хэмжихдээ олон улсын нэгж, мл-ээр (он/мл) стандартчилах нь (он/мл=5.3копи/мл) зүйтэй.

Элэгний өвчний үе шатыг тодорхойлох

Элэгний архаг өвчин даамжирах эрсдэл их бага эсэхийг тогтоох мөн вирүсийн эсрэг эмчилгээ хир үр дүнтэй байж болохыг мэдэхийн тул дунд болон бага орлоготой орнуудад хямд төсөр инвазив бус аргуудыг хэрэглэхийг зөвлөдөг. Тухайлбал APRI болон FIB-4 аргуудыг ашиглахад шаардлагатай АсТ, АлТ мөн тромбоцитийн тоог нарийн тодорхойлох чадвартай байх нь чухал. Тэдгээрийг бодож гүйцэтгэхэд хялбар мөн тайлж уншихад ч бас энгийн юм. Инвазив бус тестийн нэг хялбарчилсан хувилбар нь FIB-4 АсТ мөн АлТ-ын хэмжээгээр тодорхойлох хувилбар юм. Үнэ өртөг болон нөөц бололцоо боломжтой нөхцөлд ИБТ болох трансиент эластографийг ашиглаж болох юм. Гэвч түүнд тогтмол тохируулга үйлчилгээ мөн мэргэжсэн ажилтан шаардлагатай болно.

Тенофовир, энтекавир хэрэглэж байгаа үед бөөрийг хордуулах нөлөө байгаа эсэхийг зайлшгүй хянаж шинжилж байх хэрэгтэй тул бөөрний түүдгэнцэрийн шүүрлийн хурд мөн ийлдсэндэх креатинины хэмжээг тодорхойлох боломжтой лаборатори хэрэгтэй. Шээсээр ялгарч буй ууураг мөн глюкозыг тодорхойлохын тухайд шээсний туузан сорил шиг хялбар тестүүдийг хэрэглэхэд л хангалттай. Ийлдсэндэх фосфатын хэмжээ болон ясны эрдэсжилтийн нягтыг тодорхойлохын тухайд илүү үнэтэй нэмэгдэл шинжилгээг албадах шаардлагагүй ч байж болох юм. Архаг В хепатит бүхий өвчтөнүүдэд элэгний эсийн өмөнг эрт илрүүлэхийн тухайд хэт авиан шинжилгээ мөн альфафетопротейныг хослуулан зайлшгүй үзэж байх л чухал юм.

Эм хангамж болон эмийн сангийн асуудал

Эрүүл мэндийн нийт системд шаардлагатай оношлуур, эм (тенофовир, энтекавир) мөн бусад бараа бүтээгдэхүүнийг баталгаатай бөгөөд тасралтгүй ханган нийлүүлж байх хүчирхэг ханган нийлүүлэгч мөн хангамжийн менежментийн тогтолцоо хэрэгтэй. Бөөнд нь нэгдсэн журмаар худалдан авалт хийх нь хямд бөгөөд эдийн засгийн аюулгүй мөн хэрэгцээ шаардлагыг урьдчилан зөв тооцоолох нь илүүдэл хаягдалыг багасгах гол түлхүүр байх болно. ДЭМБ болон түүний хамтран ажиллагч байгууллагууд нь АВХ-ын вирүсийн эсрэг эмчилгээний тухайд авч хэрэгжүүлж болохуйц рэтровирүсийн эсрэг эмийн хангамжийг оновчтой болгох, хангах менежментийн олон арга замыг боловсруулсан юм. Төвлөрөлийг сааруулах тухай л төлөвлөж байхдаа мөн интеграцчилсан хангамжийн системд ахиц дэвшил гаргаж, урьд өмнө буй болгосон тогтолцооныхоо чадамжийг сайжруулж байх хэрэгтэй. Эм хадгалах байгууламж, эмийн сангийн зохистой хүртээмжийн тухай төлөвлөх явцдаа мөн сайтар боловсруулсан байх нь зүйтэй.

Үнийг тооцоолох ба төлөвлөх

Нөөц боломж хязгаарлагдмал орчин нөхцөлд ХВВ-т халдварын эмчилгээнд гол саад бэрхшээл болдог зүйл бол эмийн үнэ (такс, импортын зардал), мөн оношилгоо, хяналт үнэлгээ, албан хэргийн зардал байдаг. Гэвч ХВВ/ХДХВ-ийн ко халдвартай хүнд бол рэтровирүсийн эсрэг эмчилгээний үндэсний хөтөлбөрийн дагуу женерик тенофовир мөн РВЭ бусад (ХДХВ-ийн тухайд) эмийн хамт хослуулан эхний эгнээний эмчилгээг авах бүрэн боломжтой бөгөөд баталгаатай байна. ХВВ-т халдварын тухайд төрийн секторт эмийг дангаар нь худалдан авалт хийх олон улсын хөтөлбөр байхгүй байгаа. Тенофовир мөн ламивудинд суурилан өөр хэд хэдэн женерик эмийн чанарын баталгаажилтын урьдчилан боловсруулах хөтөлбөрийг ДЭМБ тууштай дэмжсэн. Женерик тенофовирийг дангаар нь хэрэглэхэд өртөг нь нэлээд хэлбэлзэлтэй 50 US$- 350 US $ (Азийн зарим оронд 500 US$ бүр өндөр) мөн женерик ламивудины жилийн хэрэглээ нь 25 US $ -ын өртөгтэй. Энтекавир патентгүй, үнэ бол харилцан адилгүй, (Гэхдээ ер нь тенофовирээс илүү үнэтэй) Энэтхэгт бол сарын хэрэгцээ нь 30-70 US $, Өмнөд Африкт бол 450 US $ өртөгтэй байна. Гэсэн хэдий ч өдрийн тунгийн хэмжээ бага 0.5 мг түүний түүхий эд нь үнэтэй биш, иймд маш хямд үйлдвэрлэх мөн эмчилгээний өртөг нь хямд байх боломжтой. Олон улс оронд тенофовир мөн энтекавирийн үнэ өндөр байгаа учраас ламивудин зэрэг бусад хямд эмийг үргэлжлүүлэн, өргөн хэрэглэж улмаар эмэнд дасал буюу тэсвэржилт үүсч эмчилгээний өртөг нэмэгдэж байна. Дунд болон бага орлоготой улс орнуудад тенофовирийн үнийг хямдруулах механизмыг ашиглан илүү өргөн хэрэглэх бололцоо мөн чадамж байгаа тухайлбал ХДХВ халдварт (ХВВ-т халдварын тухайд мөн боломжтой) халдварын эмчилгээний эмийн патентийн лицензийг ашиглах гэрээг хэлэлцээрийг үндэслэн.
ХВВ ДНХ-ийг шинжлэх нь мөн үнэтэй (100-400 US $) боломж хязгаарлагдмал газарт хүртээмж муутай. Энэ оношилгоо ихэд дутагдалтай байгаа дунд болон бага орлоготой улс орнуудын засгийн газар бөөнөөр нь худалдан авах болон үнийн гэрээ хэлэлцээр хийх замаар илүү боломжийн үнээр авч болох юм.

Нүд 12.1 Эрүүл мэндийн системийн үндсэн чиглэлийг хэрэгжилтийг дүгнэх хуудас

1. Удирдан чиглүүлэх, ухуулга сурталчилгаа ба харилцаа холбоо

- Эмч ажилтануудын сургалтын материал, өвчтөний мэнэжмэнт, хяналт үнэлгээний протокол болон удирдамжыг боловсруулах, шинэчилэх ажлуудыг хэн хариуцах вэ?
- (1) Төрийн болон ашгийн бус байгууллага, хувийн хэвшлийн зэрэг эрүүл мэндийн салбарт (2) Эрүүл мэндийн ажилтануудад (3) Холбогдох бусад оролцогч нарт мөн АВХ-тай хүмүүст хэрхэн холбогдож зөвлөмжийг яаж өгөх вэ?

- Нийт иргэд, эрүүл мэндийн ажилтанууд, улс төрчид зэрэг бүх оролцогч нарт өгөх сурталчилгаа, мэдээллийг хэн хүргэх вэ?

2. Боловсон хүчний хангамж ба хүний нөөц

- Зөвлөмжийг хэрэгжүүлэх хүрээнд хичнээн эмч эрүүл мэндийн ажилтанг нэмж ажиллуулах шаардлагатай вэ? Эрүүл мэндийн ямар мэргэжлийн (эмч, ажилтан, сувилагч, эх баригч, нийгмийн ажилтан, лаборант) хүмүүс хэрэгтэй, тэдгээрийг хэрхэн сонгон шалгаруулж авах вэ?
- Хүний нөөцийн чадавхийг хэрхэн оновчтой хувиарлах, ажлын ачааллыг тэнцүүлэх мөн үйлчилгээг хэрхэн өргөжүүлж хүртээмжтэй болгох вэ?
- Чадавхийг нэмэгдүүлэх, ур чадварыг буй болгоход хэнд зориулж ямар сургалтыг хийх вэ? Сургалтыг хэрхэн явуулж мөн яаж санхүүжүүлэх вэ?
- Удаан хугацаанд үргэлжилэх эмчилгээг мөрдлөг болгохыг дэмжих, түүнд хяналт шинжилгээг хийх, тусламж үйлчилгээг тогтвортой байлгах мөн хяналтаас завсардагсадыг эргэн бүртгэх ямар стратеги баримтлах вэ?

3. Эм ба хангамж үйлчилгээ

- Итгэлтэйгээр зөвлөмж болгосон эмүүд (тенофовир, энтекавир) мөн бусад бараа бүтээгдэхүүнийг боломжийн сайн үнээр худалдан авах, эмчилгээний хэрэгцээг урьдчилан таамаглахад шаардлагатай ямар систем байна вэ?
- Эдүгээ хэрэглэхэд төдийлэн оновчтой бус (Ламивудин, тэлбивудин мөн адефовир) эмүүдээс тенофовир, энтекавир зэрэг эмүүдийг танилцуулах шилжилтийн шатны төлөвлөгөөг боловсруулсан уу?
- Эрэлт хэрэгцээ нь нэмэгдэж байгаа эм болон оношлуурын хангамжийг бэхжүүлэхэд шаардлагатай мэнэжмэнтийн систем байгаа юу?
- Тухайн улс оронд оношлуур болон эмийг бүртгэх, зөвшөөрөл олгох асуудал цаг хугацаа, арга зүйн хувьд зохицуулгатай юу? Тухайлбал хэн түүнийг зохион байгуулж хариуцдаг вэ?
- Лабораторийн чанарын хяналт, мөн чанарын гадаад хяналт, баталгаажилтын систем тухайн улс оронд байгаа юу? Тэд бүрэн утгаараа ажиллаж байна уу ?
- Нэн чухал бараа бүтээгдэхүүнийг импортлох мөн худалдан авах зөвшөөрлийг тусгасан заалт танай улсын үндсэн хуулинд байгаа юу? Патентийн асуудлыг хэрхэн тусгасан бэ?

4. Зохион байгуулалтын систем

- Оношилгоо мөн эмчилгээ үйлчилгээний систем хоорондын уялдаа холбоог лавлаж мэдэх тогтолцоо байна уу ?
- Зөвлөмжийн хэрэгжилтийг дэмжих, интеграцчилах мөн төвлөрөлийг сааруулахад чиглэсэн үйлчилгээ хэрэгтэй юу?
- Эмчилгээний хүртээмжийн төлөвлөгөөг боловсруулахдаа холбогдох бусад хөтөлбөр (Рэтровирүсийн эсрэг эмчилгээ, сүрьеэ, эх хүүхдийн эрүүл мэнд, мансуурах донгийн тусламж үйлчилгээ)-ийн мэнэжерүүдтэй зөвлөлдөж ярилцсан уу?
- Эмчилгээ болон тусламж үйлчилгээг хүргэх явцад учирч болзошгүй зөрчил бэрхшээлийг бүртгэх шиидвэрлэхийн тулд тухайн улс оронд тусламж үйлчилгээг хүргэгчид болон бодлого шийдвэр гаргагчдын түвшинд ямар стратеги баримтлах вэ?
- Тухайн улс оронд өвчтэй сул дорой хүмүүст даатгалын ямар тогтолцоо үйлчилэх нь шатлалын хувьд зохистой вэ?
- Тусламж үйлчилгээг тогтвортой үргэлжүүлэх, дэмжих мөн бэхжүүлэхийн тулд ямар оролцоог хэрэгжүүлэх нь зохистой вэ?

5. Дэд бүтэц

- Хөтөлбөрийн хэрэгжилтийг дэмжихийн тулд дэд бүтцийн ямар нэмэлт хөрөнгө оруулалт(эмнэлэг, лабораторий, албан ажлын байр, бусад багаж төхөөрөмж) шаардлагатай вэ? Рэтровирүсийн эсрэг эмчилгээний хөтөлбөр мөн эрүүл мэндийн бусад хөтөлбөрөөс түүнийг авах хэрэглэх боломж байгаа юу? Эсвэл шинээр хөрөнгө оруулалт хийх шаардлагатай юу?
- Тээврийн ямар дэд бүтэц авах (унаа машин г.м.) шаардлагатай вэ?
- Эмнэлгийн байгууллага хоорондоо мөн эмч, эмнэлгийн ажилтанууд, өвчтөн олон нийтийн төлөөл харилцах холбооны ямар хангамж хэрэгтэй вэ?
- ХВВ-т халдварын хөтөлбөрийн мэнэжмэнтийг дэмжихийн тулд сургалтын ямар хөтөлбөр мөн ямар багаж төхөөрөмж хэрэгтэй вэ?

6. Үнэ өртөг

- Шинэ зөвлөмжүүдийг хэрэгжүүлэхийн тулд жилд нийтдээ ямар хэмжээний хөрөнгө оруулалт шаардлагатай вэ? Тооцоо хийсэн үү?
- Тухайлбал үнэ өртөгийн задаргаа байна уу?
  - Вирүсийн эсрэг эм
  - Нярай, бага насны хүүхдийн вакцин
  - Хепатитыг оношилох, шинжлэх, зөвлөх
  - Элэгний даамжирсан өвчтэй хүмүүсийн менежмент болоод хепатитын тусламж үйлчилгээ
  - Эмнэлзүйн болоод лабораторийн хяналт үнэлгээ
  - Сургалт, зөвлөгөө, чанарын баталгаажилт мөн хяналт үнэлгээ
  - Нийгмийн халамжийн үйлчилгээний түвшинд

7. Санхүүжилт

Засгийн газрын төсөв, нийгмийн хамгаалал ба эрүүл мэндийн даатгал, хувиасаа мөн хуримтлал г.м. хаанаас санхүүжилт авах вэ?

- Тооцоолсон шаардлагатай хөрөнгө оруулалтыг хуримтлуулах, олохын тулд нэмэлт нөөц бололцоог дайчлахын тулд юу хийх хэрэгтэй вэ?
- Бусад хөтөлбөр болон оролцогчдын хүчин чармайлтыг нэгтгэх, үйлдвэрлэлийн эдийн засгийг нэмэгдүүлэх замаар хөрөнгө төнгийг хуримтлуулж болох ямар боломж байна вэ?

8. Хяналт шинжилгээ болон үнэлгээ

- Вирүсийн эсрэг эмчилгээний нөлөө болон бусад хөндлөнгийн оролцоог үнэлэх, хамралтыг зохистой хянахын тулд хөтөлбөр болоод байгууллагуудын түвшинд ямар шалгуур хэрэгтэй вэ? Дэд бүтэц, багаж төхөөрөмж, хүний нөөц шаардлагатай юу?
- Аливаа давхардлаас зайлсхийх, зохистой баталгаажилт хийхийн тулд (орон нутаг болон үндэсний түвшинд) явц дундын хяналт, шинжилгээ үнэлгээний систем байгаа юу?
- Тухайн улс оронд эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээг зүй зохистой гүйцэтгэхийн тулд чанарын хяналтын, чанарын баталгаажилтын мөн чанарыг сайжруулах ямар систем байна вэ?

9. Хэрэгжүүлэх төлөвлөгөө

- Төлөвлөгөөнд тань зорилго зорилттойгоо уялдсан цаг хугацаа байгаа юу?
- Төлөвлөгөөнд тань тухайлсан хүрэх жич үр дүн байгаа юу?
- Төлөвлөгөөндөө өргөжүүлэх үйл явцад хамрагдсан оролцогч бүх талуудын гүйцэтгэх чиг үүрэг, хариуцлагыг маш тодорхой тусгаж чадсан уу? *(Жишээ нь: Засгийн газар голлох байранд, муж улс орон нутгийн түвшин, төрийн бус байгууллагууд, харилцагч түншлэгч нар, нийгэм олон нийт мөн архаг В хепатит бүхий хүн)*

НОМ ЗҮЙ

БҮЛЭГ 1

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. WHO Global Hepatitis Progamme. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012– 2014. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 June.
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012.
6. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014.
7. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. Universal access to safe blood transfusion. Geneva: World Health Organization; 2008.
11. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva: World Health Organization; 2010.
12. The Universal Declaration of Human Rights. Geneva: United Nations; 1948.
13. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. Lancet. 2006;368:505–10.

БҮЛЭГ 2

1. Handbook for guidelines development. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence pro les and summary of ndings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383–94.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395–400.
4. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401–6.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello, P, et al. GRADE guidelines. 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64:407–15.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines. 5. Rating the quality of evidence – publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64:1277–82.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines. 6. Rating the quality of evidence – imprecision (random error). J Clin Epidemiol. 2011;64:1283–93.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines. 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64:1294–302.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines. 8. Rating the quality of evidence – indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64:1303–10.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines. 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011:64:1311–16.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines. 15. Going from evidence to recommendations: the signi cance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013;66:719–25.

БҮЛЭГ 3

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11(2):97–107.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis. 2004;24 (Suppl 1):17–21.

3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2007;45(4):1056–75.

4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):507–39.

5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 2004;350(11):1118–29.

6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis. 2003;23(1):47–58.

7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004;127:S35–S50.

8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis. 2006;26(2):130–41.

9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-speci c HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212–19.

10. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. J Hepatol. 2006;45(3):355–60.

11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128.

12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005;34(6):1329–39.

13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006;45(4):529–38.

14. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. J Med Virol. 2005;75(4):513–21.

15. WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20.

16. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. Med Clin North Am. 2010;14:397–408.

17. McMahon BJ. The in uence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2009;3(2):334–42.

18. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. Antivir Ther. 2011;16(8):1169–86.

19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2014;20(24):7644–52.

20. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. Vaccine. 1999;17(13-14):1730–3.

21. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2(8359): 1099–102.

22. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis. 1985;151(4):599–603.

23. Szmuness W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. Am J Pathol. 1975;81(3):629–50.

24. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. Cell Mol Immunol. 2014; Sep 1. doi: 10.1038/cmi.2014.79. [Epub ahead of print].

25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2001;34(4 Pt 1):617–24.

26. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. J Hepatol. 2002;36(2): 263–70.

27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S45–55.

28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661–2.

29. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology. 2010;139(2):483–90.

30. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. Clin Liver Dis. 2007;11(4):797–816, viii.

31. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid ampli cation techniques. Vox Sang. 2001;80(1):63–71.

32. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV-1 RNA (NIBSC code: 97/656). J Virol Methods. 2004;118(1):69–72.

33. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. Gastroenterology. 2012;142(6):1293–302.e4.

34. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Cheong JY, Cho SW, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of signi cant brosis in chronic hepatitis B. J Clin Gastroenterol. 2011;45(4):361–5.

35. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic brosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. Pathol Int. 2010;60(4):284–90.

36. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation Geneva: World Health Organization; 2012.

37. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta, GA: Centres for Disease Control and Prevention; 2014.

38. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection London: National Institute for Health and Care Excellence; 2012.

39. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Paci c consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. 2008;2(3):263–83.

40. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167–-185.

41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guideline update. Hepatology. 2009:50(3):1–30.

42. Bam RA, Birkus G, Babusis D, Cihlar T, Yant SR. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) T-cells and macrophages from demographically diverse donors. Antivir Ther. 2014;19(7):669–77.

43. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. Antivir Ther. 2014;19(7):687–92.

44. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune De c Syndr. 2014;67(1):52–8.

45. Kapoor R, Kottilil S. Strategies to eliminate HBV infection. Future Virol. 2014;9(6):565–85.

46. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. In uence of human immunode ciency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology. 1999;29(4):1306–10.

47. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS. 2005;19(6):593–601.

48. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. J Acquir Immune De c Syndr. 2000;24(3):211–17.

49. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. AIDS. 2013;27(6):919–27.

50. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. J Infect Dis. 2013;208(9):1454–8.

51. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunode ciency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006;166(15):1632–41.

52. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jougla E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. J Hepatol. 2005;42(6):799–805.

53. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. Lancet. 2011;377(9772):1198–209.

54. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet. 2002;360(9349):1921–6.

55. Scharschmidt BF, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. Ann Intern Med. 1992;117(10):837–8.

56. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunode ciency virus: no evidence of faster progression to AIDS. Scand J Infect Dis. 1997;29(2):111–15.

57. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, et al. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. J Infect Dis. 2012;205(2):185–93.

58. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2009;48(12):1763–71.

59. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol. 2006;44(1 Suppl):S6–9.

60. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis. 2007;7(6):402–9.

61. Modi AA, Feld JJ. Viral hepatitis and HIV in Africa. AIDS Rev. 2007;9(1):25–39.

62. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. Semin Liver Dis. 2012;32(2):147–57.

63. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immuno uorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut. 1977;18(12):997–1003.

64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011;378(9785):73–85.

65. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(10):1503–7.

66. Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. Virol J. 2010;7:283.

67. Khan AU, Waqar M, Akram M, Zaib M, Wasim M, Ahmad S, et al. True prevalence of twin HDV-HBV infection in Pakistan: a molecular approach. Virol J. 2011;8:420.

68. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection--not a vanishing disease in Europe! Hepatology. 2007;45(5):1331–2; author reply 2–3.

69. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? Hepatology. 2007;46(4):1312–13.

70. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. J Med Virol. 2008;80(2):277–82.

71. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. Gut. 1996;38 (Suppl 2):S48–55.

72. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010;17(11):749–56.

73. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. J Infect Dis. 1989;159(5):977–9.

74. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. In uence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet. 1982;2(8305):945–7.

75. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. Gastroenterology. 1983;85(3):669–73.

76. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. J Pediatr. 1993;122(5 Pt 1):736–8.

77. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. Gut. 1985;26(1):4–7.

78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. In uence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut. 2000;46(3):420–6.

79. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological pro les in patients with multiple hepatitis virus infections. Gastroenterology. 1993;105(5):1529–33.

80. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. J Formos Med Assoc. 2005;104(11):783–91.

81. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(6):919–28.

82. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 1998;75(3):347–54.

83. Benvegnu L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. Gut. 2001;48(1):110–15.
84. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. Gastroenterology. 1997;112(1):184–7.
85. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
86. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. Hepatology. 2010;52(6):2192–205.
87. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, ef cacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. Hepatology. 2008;47(6):1863–71.
88. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. J Viral Hepat. 2008;15(1):20–7.
89. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Pharmacol. 2008;48(4):512–17.

БҮЛЭГ 4

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for in ammation and brosis in chronic liver diseases. J Hepatol. 2007;47(4):598–607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver brosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37(2):152–8.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. Liver Int. 2012;32(4):612–21.
4. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver brosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(4):455–65.
5. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes N, et al. A new model using platelet indices to predict liver brosis in patients with chronic hepatitis B infection. Wien Klin Wochenschr. 2013;125(15-16):453–60.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver brosis in chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2009;16(1):36–44.
7. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic brosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. PLoS One. 2013;8(7).
8. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for brosis in chronic HBV infection and their evaluation. J Clin Lab Anal. 2013;27(1):5–11.
9. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. Dig Liver Dis. 2012;44(1):61–6.
10. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced brosis in patients with compensated chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(7):1219–26.
11. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B, et al. Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(3):492–500.
12. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Ka ri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for brosis evaluation in chronic viral hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18(4):389–96.
13. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver brosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010;53(6):1013–21.
14. Dogan U, Akin M. AST-platelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with CHB. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:915.

15. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver brosis in chronic hepatitis B patients. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(4):300–8.
16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. J Hepatol. 2011;54(4):621–8.
17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):492–6.
18. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of brosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. J Hepatol. 2011;54(1):64–71.
19. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. Hepatology. 2006;44(6):1511–17.
20. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(11):1738–45.
21. Gui HI, Gao CF, Wang H, Liu XE, Xie Q, Dewaele S, et al. Altered serum N-glycomics in chronic hepatitis B patients. Liver Int. 2010;30(2):259–67.
22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF, et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive brosis models in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013;43(3):228–37.
23. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas-Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of signi cant brosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. Turk J Gastroenterol. 2012;23(4): 353–8.
24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver brosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. Clin Biochem. 2007;40(8):562–6.
25. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM, et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver brosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2010;4 (1):22.
26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver brosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. Liver Int. 2010;30(4):546–53.
27. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver brosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. PLoS One. 2012;7(7):e41964.
28. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. Liver Int. 2007;27(7):969–76.
29. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver brosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. PLoS One. 2012;7(4).
30. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. Dig Dis Sci. 2009;54(8):1758–63.
31. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2009;43(3):267–71.
32. Kongtawelert P, Chanmee T, Pothacharoen P, Wisedopa N, Kranokpiruk P, Poovorawan K, et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement and serum hyaluronic acid for detecting liver brosis in chronic hepatitis B with respect to ALT levels. Asian Biomedicine. 2013;7(5):609–17.
33. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Bihari C, Gupta E, Sharma P, et al. Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy for assessing liver brosis in chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Int. 2013;7(1):134–43.
34. Kwok R, Gonzalez-Arce V, Kim A, Ngu MC, Lee AU. Evaluation of hepatic brosis in chronic hepatitis B using transient elastography. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:A283.
35. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver brosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Clin Gastroenterol. 2011;45(3): 278–85.
36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P, et al. Validation and comparison of non-invasive markers of liver brosis in West-African patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. J Hepatol. 2014;1:S414–S415.
37. Lesmana CRA, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver brosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. J Clin Pathol. 2011;64(10):916–20.

38. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for brosis staging in chronic hepatitis B and C. J Viral Hepat. 2014;21(12):930–7.

39. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver brosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. Intern Med. 2008;47(7):569–75.

40. Liu HB, Zhou JP, Zhang Y, Lv XH, Wang W. Prediction on liver brosis using different APRI thresholds when patient age is a categorical marker in patients with chronic hepatitis B. Clin Chim Acta. 2011;412(1–2):33–7.

41. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver brosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(4):428–34.

42. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild brosis in chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(4):409–15.

43. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver brosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. Liver Int. 2009;29(2):242–7.

44. Miailhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Pro ciency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of brosis in HIV/HBV-coinfected patients. J Viral Hepat. 2011;18(1): 61–9.

45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver brosis: a multicentre Canadian study. Can J Gastroenterol. 2010;24(11):661–70.

46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2003;39(2):222–30.

47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. Hepatol Res. 2011;41(12):1178–88.

48. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. J Gastroenterol. 2011;46(11):1324–34.

49. Papalavrentios L, Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol (Hong Kong). 2012;1(11):311–14.

50. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A, et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat. 2014;21(7):517–24.

51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver brosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. J Viral Hepat. 2009;16(3):203–13.

52. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP, et al. Comparison of noninvasive models of brosis in chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2012;6(2):457–67.

53. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas D, Mangia A, et al. The effect of prevalence of liver brosis stages in performance of noninvasive brosis biomarkers in chronic liver diseases (CLDS): results of an independent, international study. Dig Liver Dis. 2011;43:S141.

54. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver brosis in chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007;13(4):525–31.

55. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J, et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict signi cant liver brosis in chronic hepatitis B. PLoS One. 2011;6(8):e23077.

56. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver brosis in chronic hepatitis B. Dig Liver Dis. 2008;40(4):267–74.

57. Shoaei SD, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Non-invasive histologic markers of liver disease in patients with chronic hepatitis B. Hepat Mon. 2014;14(2):e14228.

58. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of non-invasive models for liver brosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource-limited settings. Indian J Pathol Microbiol. 2013;56(3):196–9.

59. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, et al. [Ef cacy of AST to platelet ratio in predicting severe hepatic brosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection]. Korean J Gastroenterol. 2005;45:340–7.

60. Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G, Papalavrentios L, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (FibroScan) in patients with chronic hepatitis B in everyday clinical practice. J Hepatol. 2011;54:S140–S141.

61. Sokucu S, Gokce S, Gulluoglu M, Aydogan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the non-invasive serum marker FibroTest- ActiTest in the prediction of histological stage of brosis and activity in children with nave chronic hepatitis B infection. Scand J Infect Dis. 2010;42(9):699–703.

62. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. World J Gastroenterol. 2010;16(38):4832–7.

63. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI)—a new modality for the evaluation of liver brosis. Medicine. 2010;12(1):26–31.

64. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F, et al. Performance of enhanced liver brosis test and comparison with transient elastography in the identi cation of liver brosis in patients with chronic hepatitis B infection. J Viral Hepat. 2014;21(6):430–8.

65. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver brosis in patients with chronic hepatitis B. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(9):1076–81.

66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating brosis and necroin ammatory activity in chronic hepatitis B and C. Indian J Pathol Microbiol. 2010;53(3):470–5.

67. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver brosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):353–62.

68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. J Viral Hepat. 2013;20(4):e3–e10.

69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP, et al. Prediction of signi cant brosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. Hepatol Res. 2013;43(5):441–51.

70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver brosis in chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(10):1095–103.

71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. Am J Gastroenterol. 2008;103(12):3071–81.

72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. On-treatment monitoring of liver brosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. Antiviral Ther. 2011;16(2):165–72.

73. Wu SD, Ni YJ, Liu LL, Li H, Lu LG, Wang JY. Establishment and validation of a simple noninvasive model to predict signi cant liver brosis in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2012;6(1):360–8.

74. Zeng DW, Liu YR, Zhang JM, Zhu YY, Lin S, You J, et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver brosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver brosis in HBV-related liver disease. PLoS One. 2013;8(10).

75. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver brosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2008;14(46):7117–21.

76. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver brosis in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(9):1569–77.

77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are correlated with liver brosis in patients with chronic hepatitis B. J Dig Dis. 2012;13(11):558–63.

78. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of broscan for the diagnosis of hepatic brosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Int. 2011;5(1):306.

79. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver brosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(3):454–8.

80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miailhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver brosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. J Hepatol. 2009;50(6):1074–83.

81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver brosis in patients with chronic liver disease. Gut. 2007;56(7):968–73.

БҮЛЭГ 5

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated de nitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137(1):1–10.

2. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid ampli cation techniques. Vox Sang. 2001;80:63–71.

3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
4. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. PLoS One. 2013;8(7):e69430.
5. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B - Alaska, 2001–2010. J Clin Virol. 2013;58(2):396–400.
6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. Int J Epidemiol. 2005;34(1):132–7.
7. Oh JK, Shin HR, Lim MK, Cho H, Kim DI, Jee Y, et al. Multiplicative synergistic risk of hepatocellular carcinoma development among hepatitis B and C co-infected subjects in HBV endemic area: a community-based cohort study. BMC Cancer. 2012;12:452.
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. J Am Med Assoc. 2006;295(1):65–73.
9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology. 2010;138(5):1747–54.
10. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1636–45.
11. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011;141(4):1240–8, 8.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology. 2006;130(3):678–86.
13. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. Gastroenterology. 2010;139(2):474–82.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):701–6.
15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(4):628–38.
16. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. Gut. 2005;54(11):1610–14.
17. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2007;133(5):1458–65.
18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):535–40.
19. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim dY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. Hepatogastroenterology. 2008;55(82-83):578–81.
20. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. Hepatology. 2007;45(5):1193–8.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlolahi A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. Arch Iranian Med. 2010;13(3):193–202.
22. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. J Viral Hepat. 2011;18(7):e191–e9.
23. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat. 2008;15(6):434–41.
24. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology. 2009;49(6):1859–67.
25. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. World J Gastroenterol. 2013;19(39):6515–22.

26. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C, et al. Signi cance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). J Med Virol. 2006;78(3):335–40.

27. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. Eur J Cancer. 2012;48(15):2319–27.

28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A, et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. Scand J Gastroenterol. 2011;46(12):1484–91.

29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. Int J Cancer. 2006;119(3):687–94.

30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. J Med Virol. 2014;86(1):124–30.

31. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(6):1242–9.

32. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. Lancet Oncol. 2011;12(6): 568–74.

33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-speci c prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;51(2):435–44.

34. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2007;46(1):45–52.

35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(7):753–7.

36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, et al. HBV DNA level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. Hepatogastroenterology. 2009;56(91-92):813–18.

37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. Clin Liver Dis. 2007;11(4):797–816, viii.

38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(3):266–73.

39. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quanti cation for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. Liver Int. 2012;32(5):796–802.

40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology. 2008;134(5): 1376–84.

41. Lee IC, Huang YH, Chan CC, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Clin Nutr. 2011;30(5):647–52.

42. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, et al. High prevalence of signi cant liver brosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. J Med Virol. 2011;83(6):968–73.

43. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, et al. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. PLoS One. 2012;7(9).

44. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. J Hepatol. 2012;57(1):196–202.

45. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfected Han Chinese. Infection. 2011;39(5):427–31.

46. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004;351(15):1521–31.

47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468–75.

48. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology. 2013;58(5):1537–47.

49. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology. 2013;58(1):98–107.

50. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

БҮЛЭГ 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular ltration rate: implications for identifying chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(3):242–9.

2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. Liver Int. 2013;33 (Suppl 1):137–50.

3. Zhao P, Liu W, Zhao J, Guan Q. Comparison of the 48-week ef cacy between entecavir and adefovir in HBeAg-positive nucleos(t)ide-naive Asian patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. Virol J. 2011;8(1):75.

4. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. Pharmazie. 2012;67(11):883–90.

5. Zhang JC. [De novo combination therapy with lamivudine and adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for naive chronic hepatitis B patients with high viral loads]. Zhong Hua Lin Chuang Gan Ran Bing Xue Za Zhi. 142–4.

6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2008;359(23):2442–55.

7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013;19(39):6665–78.

8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H, et al. Ef cacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis. J Clin Pharmacol. 2014:52(2):189–200.

9. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. Hepatology. 2011;53(3):763–73.

10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology. 2009;49(5):1503–14.

11. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;51(2):422–30.

12. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol. 2010;52(6):791–9.

13. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: Viral suppression, viral resistance, and clinical safety. Am J Gastroenterol. 2011;106(7):1264–71.

14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology. 2013;58(1):98–107.

15. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(5): 1028–34.

16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year ef cacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2011;140(1):132–43.

17. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468–75.

18. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2014;59(2):434–42.

19. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunode ciency virus and hepatitis B virus. Gastroenterology. 2010;139(6):1934–41.

20. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(7):e68152.

21. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology. 2012;56(6):2018–26.

22. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, et al. Ef cacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside- naive patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. Hepatol Int. 2007;1(3):365–72.

23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. Antiviral Ther. 2004;9(3):325–34.

24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. Long-term ef cacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. J Hepatol. 2001;35(3):406–11.

25. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147(11):745–54.

26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg- positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2006;354(10):1001–10.

27. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med. 1999;341(17):1256–63.

28. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(10):988–92.

29. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(10):1087–91.

30. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(2):127–33.

31. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. Antiviral Ther. 2006;11(2):255–61.

32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years. Hepatology. 2011;53(4): 1148–53.

33. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005;365(9454):123–9.

34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IBJ, Areias JA, Schwarz KB, et al. A double-blind placebo controlled study of lamivudine in children with chronic hepatitis B (CHB): overall ef cacy and effect of YMDD variant. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33(3):358–70.

35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2002;346(22):1706–13.

36. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, ef cacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. Hepatology. 2008;47(6):1863–71.

37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Alvarez F, Areias J, et al. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. J Viral Hepat. 2008;15(1):20–7.

38. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. Hepatology. 2010;52(6):2192–205.

39. Jonas MM, Kelly DA, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Mondou E, et al. Prolonged therapy with adefovir dipivoxil in children with chronic hepatitis B. Hepatology. 2011;54:703A.

40. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Ef cacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(6):578–82.

41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 1998;339(2):61–8.

42. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. Ann Surg. 1998;227(4):513–18.

43. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, U.S. A, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. Hepatology. 2011;54:471A.

44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. Two-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2009;136(2):486–95.

45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003;348(9):808–16.
46. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. J Hepatol. 2005;42 (Suppl 2):31–2.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 KDA) (Pegasys) in HBbeAg-negative chronic hepatitis B. One-year follow-up data from a large, randomised multinational study. J Hepatol. 2005;42 (Suppl 2):185–6.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term ef cacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2008;48(3):750–8.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, de Man RA, et al. Four-year ef cacy and safety of tenofovir df treatment in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). Hepatol Int. 2011;5(1):128.
50. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468–75.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. Hepatology. 2006;44(5): 1110–16.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):307–13.
53. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12- week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1242–7.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral ef cacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. Clin Ther. 2010;32(4):649–58.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of brosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;52(3):886–93.
57. Wong GL, Chan HL, Mak CH, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology. 2013;58(5):1537–47.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2013;58:98–107.
59. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2013.
60. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunode ciency virus-infected patients. Hepatology. 1999;30(5):1302–6.
61. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. J Hepatol. 1997;26(6):139–5.

БҮЛЭГ 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology. 2007;46(1): 254–65.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. Hepatol Int. 2008;2:147–51.
3. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2006;44(2):283–90.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. Hepatology. 2006;44(3):703–12.
5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Antivir Ther. 2010;15(2):235–41.

6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2003;125(6):1714–22.

7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identi cation and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology. 1998;27(6):1670–7.

8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. J Virol. 2006;80(2):643–53.

9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Paci c consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. 2008;2(3):263–83.

10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. Hepatol Int. 2008;2(2): 163–78.

11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. Antivir Ther. 2007;12(3):345–53.

12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004;351(15):1521–31.

13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. Hepatology. 2001;33(6):1527–32.

14. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. Hepatology. 1999;30(2):567–72.

15. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. Hepatology. 2000;31(6):1318–26.

16. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the ef cacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2013;35(12):1997–2006.

17. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Entecavir plus adefovir in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients who fail lamivudine plus adefovir. Hepatol Int. 2012;6(1):134.

18. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2006;130(7):2039–49.

19. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. Antiviral Ther. 2012;17:1563–70.

20. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. Hepatology. 2008;48(1):99–108.

21. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):2941–7.

22. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the ef cacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2013;35(12):1997–2006.

23. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. Liver Int. 2013;33(2):244–54.

24. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine- resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. Intern Med. 2010; 49(12):1067–72.

25. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. Dig Dis Sci. 2007; 52(12):3444–7.

26. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the ef cacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology. 2005;129(4):1198–209.

27. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. Question of ALT are during switch to adefovir from lamivudine: a single center open- label, randomized, safety study. J Med Virol. 2010; 82(9):1489–93.

28. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(6):2941–7.

29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. Gastroenterology. 2004;126(1):81–90.

30. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2004; 26(1):91–101.

31. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):307–13.

32. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25(1):54–60.

33. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.

34. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. AIDS. 2002;16(1):131–3.

35. Lim LG, Aung MO, Seet BL, Tan C, Dan YY, Lee YM, et al. Alanine aminotransferase is an inadequate surrogate marker for detecting lamivudine resistance. World J Gastroenterol. 2010;16(37):4691–6.

БҮЛЭГ 8

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated de nitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137(1):1–10.

2. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(12): 1838–42.

3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. Hepatology. 2003;38(5):1267–73.

4. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2003;37(4):748–55.

5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. Am J Gastroenterol. 2009;104(8):1940–6.

6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2004;11(5):432–8.

7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH, et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off- treated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. Virol J. 2012;9:239.

8. Kim JH, Lee SJ, Joo MK, Kim CH, Choi JH, Jung YK, et al. Durability of antiviral response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who maintained virologic response for one year after lamivudine discontinuation. Dig Dis Sci. 2009;54(7):1572–7.

9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH, et al. Should lamivudine monotherapy be stopped or continued in patients infected with hepatitis B with favorable responses after more than 5 years of treatment? J Med Virol. 2013;85(1):34–42.

10. Lee CM, Ong GY, Lu SN, Wang JH, Liao CA, Tung HD, et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. J Hepatol. 2002;37(5):669–74.

11. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;51(2):415–21.

12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):344–52.

13. Paik YH, Kim JK, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical ef cacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. J Korean Med Sci. 2010;25(6):882–7.

14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. J Hepatol. 2003;39(4):614–19.

15. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti- HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. J Hepatol. 2000;32(2):300–6.

16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. Hepatology. 2000;32(4 Pt 1):803–6.

17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. J Viral Hepat. 2010;17(4):298–304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. Intervirology. 2005;48(6):341–9.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(3):456–60.
20. Jung HW, Choi MS, Kim KH, Park SH, Yeon KK, Lee JH, et al. Virologic response to adefovir dipivoxil monotherapy is not durable in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. Korean J Hepatol. 2009;15(1):52–8.
21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH, et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. Korean J Hepatol. 2011;17(4):261–7.
22. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg- negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. Gastroenterology. 2012;143(3):629–36.
23. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology. 2013;58(6):1888–96.
24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. J Hepatol. 2009;50(2):289–95.
25. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. Clin Mol Hepatol. 2013;19(3):300–4.
26. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2010;139(2): 491–8.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6277–83.
28. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. J Clin Gastroenterol. 2012;46(10):865–70.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. J Hepatol. 2005;43(6):937–43.
30. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology. 2002;123(3): 719–27.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2003;38(3):322–7.
32. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. Gut. 2002;51(4):597–9.

БҮЛЭГ 9.1

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated de nitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137(1):1–10.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology. 2009;49 (5 Suppl):S166–S173.
3. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2007;133(5):1458–65.
4. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology. 2010;139(2):483–90.
5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. Pharmazie. 2012;67(11):883–90.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naive HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. Am J Med Sci. 2014;347(2):131–8.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6290–301.

8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013;19(39):6665–78.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. Antivir Ther. 2012;17(8):1563–70.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the ef cacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. Liver Int. 2012;32(4):656–64.
11. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH, et al. Clinical course of patients with insuf cient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. Dig Liver Dis. 2013;45(7):600–5.
12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid HBV DNA decrease (week 12) is an important prognostic factor for rst-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. J Gastroenterol. 2009;44(8):871–7.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M, et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. J Viral Hepat. 2009;16(2):113–20.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):701–6.
15. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B - Alaska, 2001–2010. J Clin Virol. 2013;58(2):396–400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. J Hepatol. 2012;57(1):196–202.
17. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology. 2009;49(6):1859–67.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;46(4):1057–70.
19. Monitoring response to ART and the diagnosis of treatment failure (Section 7.3). In: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

БҮЛЭГ 9.2

1. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Snachez-Nino M, Izquierdo M, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. AIDS Res Treat. 2011; Article ID 354908:http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908.
2. Rule AD. Understanding estimated glomerular ltration rate: implications for identifying chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(3):242–9.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(4):545–59.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. AIDS Read. 2007;17(2):90–2, 9–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. Clin Rheumatol. 2014;May 3. [Epub ahead of print]
6. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS. 2012;26(7):825–31.
7. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. J Acquir Immune De c Syndr. 2009;51(5): 554–61.
8. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Ef cacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. J Am Med Assoc. 2004;292(2):191–201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Miailhes P, Brochier C, et al. Evolution of glomerular ltration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. J Viral Hepat. 2013;20(9):650–7.
10. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS. 2012;26(7):867–75.
11. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? J Am Soc Nephrol. 2013;24(10):1519–27.

12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. J Infect Dis. 2011;204(1): 145–53.

13. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. J Infect Chemother. 2012;18(2):169–74.

14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. PLoS One. 2012;7(7):e40245.

15. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G, et al. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults. Clin Infect Dis. 2014;59(12):1757–60.

16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in eld practice – 2-year interim results from the prospective German Multicenter Non-Interventional Study (GEMINIS). J Hepatol. 2013(58):S313.

17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year ef cacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2011;140(1):132–43.

18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naive patients with chronic hepatitis B: a multicentre European study in clinical practice. Dig Liver Dis. 2012;44(Suppl 1):S16–S17.

19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468–75.

20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/ TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology. 2011;53(1):62–72.

21. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S. Ef cacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings. PLoS One. 2014;9(3):e89789.

22. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunode ciency virus and hepatitis B virus. Gastroenterology. 2010;139(6):1934–41.

23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mambule I, et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4–5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. Antiviral Ther. 2011;16:1011–20.

24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. J Hepatol. 2013;59(4):709–16.

25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of brosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;52(3):886–93.

26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology. 2009;49(5):1503–14.

27. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. Gastroenterology. 2013;144(5):933–44.

28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology. 2013;58(1):98–107.

29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol. 2010;52(6):791–9.

30. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. Am J Gastroenterol. 2011;106(7):1264–71.

31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(5): 1028–34.

32. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. Hepatology. 2011;54:471A.

33. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. Kidney Int Suppl. 2003(83):S119–22.

34. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology. 2012;56(6):2018–26.

35. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. Antiviral Res. 2012;96(1):65–9.
36. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

БҮЛЭГ 9.3

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130(7):417–22.
3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. J Med Screen. 2003;10(4):204–9.
4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. [Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer]. [Chinese]. Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal]. 1999;79(12):887–9.
5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. [A prospective study of early detection for primary liver cancer]. [Chinese]. Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih [Chinese Journal of Oncology]. 1996;18(6):442–4.
6. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 1997;123(6):357–60.
7. Zhang B, Yang B. [Evaluation of surveillance for high-risk population of liver cancer in Shanghai]. Zhong Guo Zhong Liu. 2001;10:199–203.
8. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. J Clin Gastroenterol. 2013;47(6):538–44.
9. Kim DY HK, Ahn SH, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). Hepatology. 2007;46(1):403A.
10. Sherman M, Peltekian KM, Lee C, Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology. 1995;22(2):432–8.
11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a two-step approach using alpha-fetoprotein followed by ultrasound. Hepatology. 2013;58 (Suppl.1):388A–9A.
12. Romero AM. Cost effectiveness analysis of a clinical pathway for the surveillance of hepatocarcinoma in Colombia. Value in Health. 2010;13:A40.
13. Coon JTR. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2007;11:iii–135.
14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002799; PMID: 12804438]. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD002799.
15. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology. 2000;32(4 Pt 1):842–6.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;161(4):261–9.
17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. Dig Dis Sci. 2010;55:826–35.
18. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? Cancer J. 2004;10(5):317–25.
19. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology. 2010;138(5):1747–54.
20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011;141(4):1240–8.

21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(4):628–38.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. J Am MedAssoc. 2006;295(1):65–73.
23. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1636–45.
24. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. J Viral Hepat. 2011;18(7):e191–e199.
25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat. 2008;15(6):434–41.
26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. World J Gastroenterol. 2013;19(39):6515–22.
27. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology. 2009;49(6):1859–67.
28. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. Gut. 2005;54(11):1610–14.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. Int J Cancer. 2006;119(3):687–94.
30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. J Med Virol. 2014;86(1):124–30.
31. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. Eur J Cancer. 2012;48(15):2319–27.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfected Han Chinese. Infection. 2011;39(5):427–31.
33. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. PLoS One. 2013;8(7):e69430.
34. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. Lancet Oncol. 2011;12(6): 568–74.
35. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009;50(1):80–8.
36. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. J Clin Oncol. 2010;28(10):1660–5.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? Hepatology. 2013;58(1):18–20.

БҮЛЭГ 10

1. WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20.
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2008;57:1249–52.
3. Levin CE, Nelson CM, Widjaya A, Moniaga V, Anwar C. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a pre lled syringe in Indonesia. Bull World Health Organ. 2005;83(6):456–61.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
5. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005;34(6):1329–39.
6. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. J Am Med Assoc. 1995;274(15):1201–8.

7. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2(8359): 1099–102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(1):19–25.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. J Hepatol. 2009;50(4):805–16.
10. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective ef cacy and long-term immunogenicity. Vaccine. 1997;15(15):1624–30.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case–control study. J Med Virol. 2002;67(1):20–6.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. World J Gastroenterol. 2003;9(7):1501–3.
13. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Viral Hepat. 2003;10(4):294–7.
14. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. J Infect Dis. 1994;170(6):1418–23.
15. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Beni a JL, Burgard M, et al. Lamivudine–zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA. 2001;285(16):2083–93.
16. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat. 2009;16(2):94–103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. [Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late- pregnant women]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2008;43:329–31.
18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudine on interrupting mother to infant transmission of chronic HBV on 50 mothers. J Prat Obstet Gynecol. 2010;26:367–8.
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV– a randomized, double-blind, placebo-control study. Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (CT): Yale University; 2009.
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudine treatment combined with active–passive immunization on interrupting mother to infant transmission of HBV. Clin Focus. 2008;23:1730–1.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active–passive immunization for pregnant women. Chinese Prac Med. 2007;2:14–16.
22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. J Appl Clin Pediatr. 2007;22:1019–20.
23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. Chin Hepatol. 2006;11:106–7.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H, et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. Chinese J Intern Med. 2005;44:378.
25. Shi MF, Li XM, He J, Yang YB, Hou HY, Zhuang YL, et al. Study of lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. Clin Med Chin. 2005;21:77–8.
26. Chen R, Liu SR, Zhang SY, Tao CJ, Chen R, Liu Sr, et al. [Ef cacy of telbivudine in blocking the vertical transmission and the safety observation of discontinuing treatment time after delivery on mother infected with HBV]. [Chinese]. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2012;20(9):703–4.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the ef cacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2011;55(6):1215–21.
28. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY, et al. [Ef cacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus]. [Chinese]. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2012;20(3):201–5.
29. Han G-RZ. A study of the ef cacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Hepatol Intern. 2010;4 (Suppl. 1):58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. [Maternal–fetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2012;20(12):888–91.

31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic HBV to child transmission. Hepatology. 2013;58 (Suppl. 1):664A.

32. Pan CZ. Real world data on the ef cacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudine (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (HBV) to the infants. Hepatology. 2012;56 (Suppl. 1):345A.

33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B ares and HBeAg seroconversion post partum. Hepatology. 2012;56 (Suppl. 1):335A.

34. Wu QS. Effective prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection using telbivudine in high viral load patients: a retrospective study. Hepatology. 2013;58 (Suppl. 1):660A–1A.

35. Xiaowen S, Meiming P, Shun T, Quanxin W, Guohong D, Yingzi T, et al. Ef cacy and safety of telbivudine in HBeAg positive pregnant woman to prevent vertical transmission: a prospective and open-labeled study. Hepatology. 2011;54:1017A.

36. Yi WL. The ef cacy of lamivudine use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of HBV in highly viremic mothers. Hepatology. 2013;58 (Suppl. 1):614A.

37. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The ef cacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(9):2211–18.

38. Yuen LA. Short duration of lamivudine for prevention of HBV transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. Hepatology. 2013;58 (Suppl. 1):699A.

39. Zhang LJ, Wang L. [Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]. 2009;17:561–3.

40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. [Ef cacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]. 2011;19:861–2.

41. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Ef cacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. J Hepatol. 2014;61(3): 502–7.

42. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg- positive women with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(5):520–6.

43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission during the late pregnancy. J Clin Hepatol. 2011;27:1282–4.

44. Yao ZC, Chen MC, Liao YP, Wu Y, Li LY, Feng J. The ef cacy and safety of telbivudine in blocking intrauterine hepatitis B viral transmission. J Clin Hepatol. 2011;4:259–61.

45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta HBV infection pregnant women with HBeAg+ HBV DNA high titer. Jiangsu Med J. 2011;37:419–21.

46. Zhang YF, Hu YH. [Ef cacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission]. ADRJ. 2010;12:157–9.

47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF, et al. Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(3):231–7.

48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) in highly viremic women. Am J Obstet Gynecol. 2014;210 (1 Suppl):S229–S230.

49. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. Pharmacoeconomics. 2011;29(12):1063–73.

50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. Obstet Gynecol. 2011;118(3):655–62.

51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li M, et al. Ef cacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Hepatology. 2004;40 (4 Suppl 1):272A–273A.

52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. J Hepatol. 2011;54:S304–S305.

53. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol. 2011;17(38):4321–33.

54. Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H. Ef cacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis. Ann Saudi Med. 2013;33(2):169–76.

55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. Hepatology. 2014;60(2):468–76.

56. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach: web annexes. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ arv2013/annexes/en/, accessed 13 February 2015).

57. Brown RS, Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunode ciency virus drugs in pregnancy: ndings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. J Hepatol. 2012;57(5):953–9.

58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR 33rd, Jacobson DL, Hazra R, et al.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. AIDS. 2012;26(9):1151–9.

59. Vigano A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. Antivir Ther. 2011;16(8):1259–66.

60. Hill JB, Shef eld JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol. 2002;99(6):1049–52.

61. Hill JB, Shef eld JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. Obstet Gynecol. 2001;98(5 Pt 2):909–11.

62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. Clin Pharmacokinet. 1999;36(1):41–66.

63. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. World J Gastroenterol. 2004;10(15):2305–6.

64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. Lancet. 1991;337(8737):364.

65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.

66. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.

67. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009.

68. Standard precautions in health care: Aide memoire. Geneva: World Health Organization; 2007.

69. WHO best practices for injections and related procedures toolkit. Geneva: World Health Organization; 2010.

70. WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. 2012 Revision. Geneva: World Health Organization; 2012.

71. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012.

72. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva: World Health Organization, Department of HIV/AIDS; 2011.

73. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.

БҮЛЭГ 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis. 2007;7(6):402–9.

2. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. Semin Liver Dis. 2012;32(2):147–57.

3. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. In uence of human immunode ciency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology. 1999;29(4):1306–10.

4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS. 2005;19(6):593–601.

5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. J Acquir Immune De c Syndr. 2000;24(3):211–17.

6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. AIDS. 2013;27(6):919–27.

7. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. J Infect Dis. 2013;208(9):1454–8.

8. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayr J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. Hepatology. 2004;39(1):42–50.

9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunode ciency virus-infected patients. Hepatology. 1999;30(5):1302–6.

10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. Hepatology. 2010;52(3): 1143–55.

11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. J Infect Dis. 2007;196(5):670–6.

12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. In ammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med. 2000;133(6):447–54.

13. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution in ammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine. 2002;81(3):213–27.

14. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. Gut. 2012;61:47–58.

15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV- infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? Int J STD AIDS. 2013;24(2): 117–22.

16. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

17. deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunode ciency virus and hepatitis B virus. Gastroenterology. 2010;139(6):1934–41.

18. Plaza Z, Aguilera, A, Mena A, Vispo, E, Sierra-Enguita R, Tome S, et al. In uence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. AIDS. 2013;27(14):2219–24.

19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011;378(9785):73–85.

20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010;17(11):749–56.

21. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. J Infect Dis. 1989;159(5):977–9.

22. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. In uence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet. 1982;2(8305):945–7.

23. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. Gastroenterology. 1983;85(3):669–73.

24. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. J Pediatr. 1993;122(5 Pt 1):736–8.

25. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. Gut. 1985;26(1):4–7.

26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quanti cation of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. J Clin Microbiol. 2005;43(5):2363–9.

27. Richmann DD WR, Hayden FG, Eds. Clinical virology: Hepatitis delta virus. Washington DC: ASM Press; 2002:1227–40.

28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction--and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. J Infect Dis. 2004;189(7):1151–7.

29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. Hepatology. 2006;44(3):536–9.

30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. J Viral Hepat.. 2005;12(1):2-9.

31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. J Viral Hepat. 1996;3(3):123–8.

32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzou M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. Hepatogastroenterology. 2000;47(34):1072–6.

33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. Cochrane Database Syst Rev. 2011(12):CD006002.

34. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. Hepatology. 1999;30(2):546–9.

35. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological pro les in patients with multiple hepatitis virus infections. Gastroenterology. 1993;105(5):1529–33.

36. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen P J.Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. J Formos Med Assoc Taiwan. 2005;104(11):783–91.

37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(4):512–20.

38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the ef cacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co- infection. J Hepatol. 2008;49(5):688–94.

39. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. Hepatology. 2003;37(3):568–76.

40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(9):1510–18.

41. Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological pro les in hepatitis B virus/ hepatitis C virus coinfected patients under interferon plus ribavirin therapy. Antiviral Ther. 2006;11(7):931–4.

42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.

43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7(4): 345–53.

44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. Bull World Health Organ. 2013;91(2):154–6.

45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:41–3.

46. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. Am J Gastroenterol. 2002;97(5):1198–203.

47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L, et al. Viral hepatitis and HIV- associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. BMC Public Health. 2008;8:245.

48. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C co- infection in individuals infected with human immunode ciency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. J Postgrad Med. 2006;52:92–6.

49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology. 1987;92(6): 1844–50.

50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and ef cacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat. 2006;13(4):256–63.

51. Neumann H, Malfertheiner P, Csepregi A. Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B. Z Gastroenterol. 2008;46:A74.

52. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? Liver Int. 2012;32(4):544–53.

53. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. Hepatology. 2010;52(6):2192–205.

54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. J Viral Hepat. 2008;15(1):20–7.

55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, ef cacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. Hepatology. 2008;47(6):1863–71.

56. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Pharmacol. 2008;48(4):512–17.

57. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20.

58. Graham S, Guy RJ, Cowie B, Wand HC, Donovan B, Akre SP, et al. Chronic hepatitis B prevalence among Aboriginal and Torres Strait Islander Australians since universal vaccination: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2013;13:403.

59. Batham A. Systematic review and meta-analysis of prevalence of hepatitis B in India. Indian Pediatr. 2007;44:663–74.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. World J Gastroenterol. 2008;14(29):4607–15.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. Int J Circumpolar Health. 2004;63(suppl 2):41–8.

БҮЛЭГ 12

1. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. A framework for national health policies, strategies and plans. Geneva: World Health Organization; 2010.

Оном Сан

Хаяг: Улаанбаатар хот 17011, Хан-Уул дүүрэг
15-р хороо, Богджавзандамбын гудамж 3
И-мэйл: hepatitis@onomfoundation.org
Вэбсайт: www.onomfoundation.org, www.onomsan.mn